

Die Aminomethinylierung von substituierten Acetonitrilen als ein neueres Verfahren zur Arzneistoffsynthese

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Dagmar Wiedemann
aus Berlin

Berlin 1976

Die Aminomethinylierung von
substituierten Acetonitrilen
als ein neueres Verfahren zur
Arzneistoffsynthese

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Die Aminomethinylierung von substituierten Acetonitrilen als ein neueres Verfahren zur Arzneistoffsynthese

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Dagmar Wiedemann
aus Berlin

Berlin 1976

Die Aminomethylierung von
substituierten Acetaldehyden
als ein neues Verfahren zur
Aminomethylierung

Chemisch-Physikalisches Institut
an der Universität Leiden
Leiden, Holland



1. Gutachter: Prof. Dr. A. Kreutzberger
2. Gutachter: Prof. Dr. K.-H. Frömming

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Dezember 1976

Die vorliegende Arbeit wurde am
Pharmazeutischen Institut der
Freien Universität Berlin auf
Anregung und unter Leitung von
Herrn Prof. Dr. A. Kreutzberger
angefertigt.

Für seine großzügige Unterstüt-
zung danke ich sehr herzlich.

MEINEN ELTERN

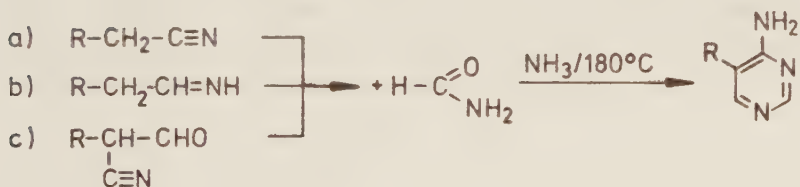
INHALTSVERZEICHNIS

THEORETISCHER TEIL	Seite
1. Einleitung	1
2. Umsetzung unter Bildung von 5-substituierten 4-Aminopyrimidinen	4
3. Umsetzung unter Reaktionsbeteiligung sekundärer Basen	17
4. Umsetzung unter Bildung unerwarteter Reaktions- produkte	42
4.1. Bei Umsetzungen mit 2-Benzimidazolyl- acetonitril (2i)	42
4.1.1. in Methanol	42
4.1.2. in Pyridin	50
4.2. Bei Umsetzung mit 2-Naphthylacetonitril (2f)	53
4.3. Bei Umsetzung mit o-Phenylendiacetonitril (36)	58
4.4. Bei Umsetzung mit 5-Amino-4-cyan-1-phenyl- 3-pyrazol-acetonitril (11)	69
5. Zusammenfassung	74
6. PRAKTISCHER TEIL	77

1. EINLEITUNG

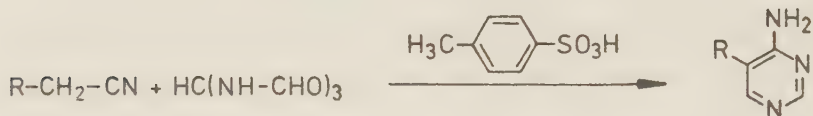
4-Aminopyrimidine gewinnen im Bereich der Pharmazeutischen Chemie in neuerer Zeit ständig an Bedeutung. So wird über tuberkulostatische¹⁾, antibakterielle²⁾ und entzündungshemmende Eigenschaften³⁾ sowie Wirkung gegen Malaria⁴⁾ berichtet.

W.H. DAVIES und H.A. PIGGOT⁵⁾ stellen 4-Aminopyrimidine aus den entsprechenden Acetonitrilen, α -Iminomethylphenylacetonitrilen oder α -Formylphenylacetonitrilen mit Formamid unter Ammoniakzufuhr bei 180 °C dar.

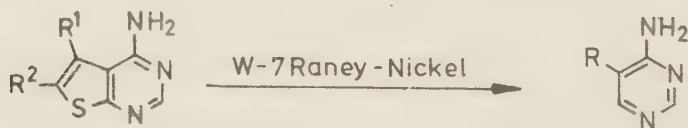


-
1. Y. NITTA, T. MIYAMOTO, T. NEBASKI und F. YONEDA, Chem.Pharm.Bull. **13**, 901 (1965)
 2. Imperial Chemical Industries Ltd. (Erf. W.H. DAVIES und A.W. JOHNSON), US-Pat. 2418548 (8. April 1947) [C.A. **41**, 4518b (1947)]
 3. S.A. LANG, Jr. und E. COHEN, J.Med.Chem. **18**, 623 (1975)
 4. P.B. RUSSEL und G.H. HITCHINGS, J.Am.Chem.Soc. **73**, 3763 (1951)
 5. W.H. DAVIES und H.A. PIGGOT, J.Chem.Soc. **1945**, 347
J.Chem.Soc. **1945**, 352

G. TSATSARONIS und F. EFFENBERGER⁶⁾ setzen anstelle von Formamid Trisformylaminomethan unter Katalyse von p-Toluolsulfonsäure mit Acetonitrilen um.



E.C. TAYLOR und J.G. BERGER⁷⁾ erhalten 4-Aminopyrimidine durch Desulfurierung von Thieno[2,3-d]pyrimidinen.



Nach einer neueren Methode von A. KREUTZBERGER und D. ABEL^{8,9)} reagieren Acetonitrile mit s-Triazin unter Zusatz von Piperidin

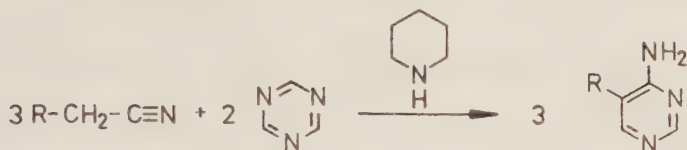
6. G. TSATSARONIS und F. EFFENBERGER,
Chem.Ber. **94**, 2876 (1961)

7. E.C. TAYLOR und J.G. BERGER,
J.Org.Chem. **32**, 2376 (1967)

8. A. KREUTZBERGER und D. ABEL,
Arch.Pharm. (Weinheim) **301**, 881 (1968)

9. A. KREUTZBERGER und D. ABEL,
Tetrahedron Lett. **1969**, 4711

als Katalysator zu 4-Aminopyrimidinen.



Diese Darstellungsmethode bietet gegenüber früheren Verfahren verschiedene Vorzüge. So entfällt einmal das Arbeiten mit Ammoniak bei hohen Temperaturen, zum anderen verkürzt sich die Reaktionszeit erheblich. Ferner führt diese Darstellungsmethode, verglichen mit anderen Verfahren, im allgemeinen zu reineren Produkten und besseren Ausbeuten. Ich versuchte daher nach dieser Methode die Darstellung verschiedener 4-Aminopyrimidine, indem die entsprechenden Acetonitrile mit s-Triazin umgesetzt wurden.

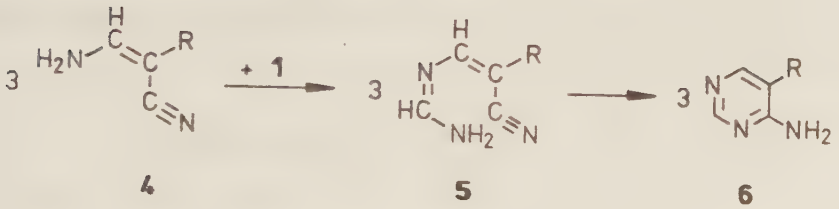
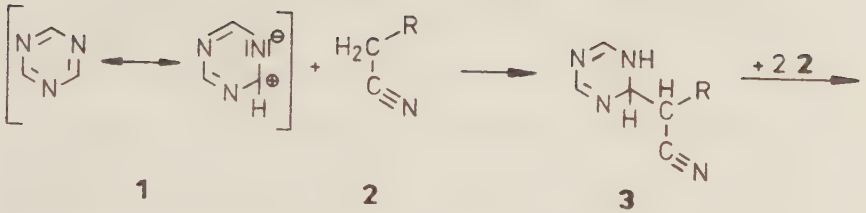
2. UMSETZUNG UNTER BILDUNG VON 5-SUBSTITUIERTEN 4-AMINOPYRIMIDINEN

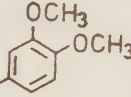
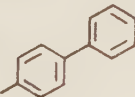
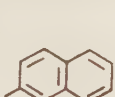
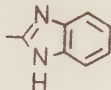
Die Bildung des Strukturtyps der 5-substituierten 4-Aminopyrimidine **6** wird initiiert durch den elektrophilen Eingriff eines auf der Mesomerie des s-Triazins (**1**) resultierenden positivierten C-Atoms in die aktivierte Methylengruppe von **2** unter Bildung des Intermediärproduktes **3**. Dieser Vorgang kann sich noch zweimal wegen des Vorliegens dreier gleicher Partialstrukturen in **1** unter simultaner Spaltung des s-Triazinringes und Bildung des Aminomethinylierungsproduktes **4** wiederholen. Diese Aminomethinylierungsreaktion führt zu einer Verbindung, die - wie im Fall der blausäurefreien Durchführung der GATTERMANNschen Aldehydsynthese¹⁰⁾ oder im System des Pyrazolidin-3,5-dions¹¹⁾ - isolierbar sein kann. Im Finalschrift geht aus der Cyclisierung des durch einen weiteren Aminomethinylierungsschritt gebildeten Zwischenprodukts **5** das Endprodukt **6** hervor (siehe *Formelschema 1*).

Auf diese Weise wurden von A. KREUTZBERGER und D. REBEL⁹⁾ (3-Pyridyl)- und (2-Furyl)-acetonitril umgesetzt. Als Reaktionsmedium diente grundsätzlich Pyridin mit einer katalytischen Menge Piperidin.

10. A. KREUTZBERGER, Arch.Pharm. (Weinheim) **302**, 828 (1969)

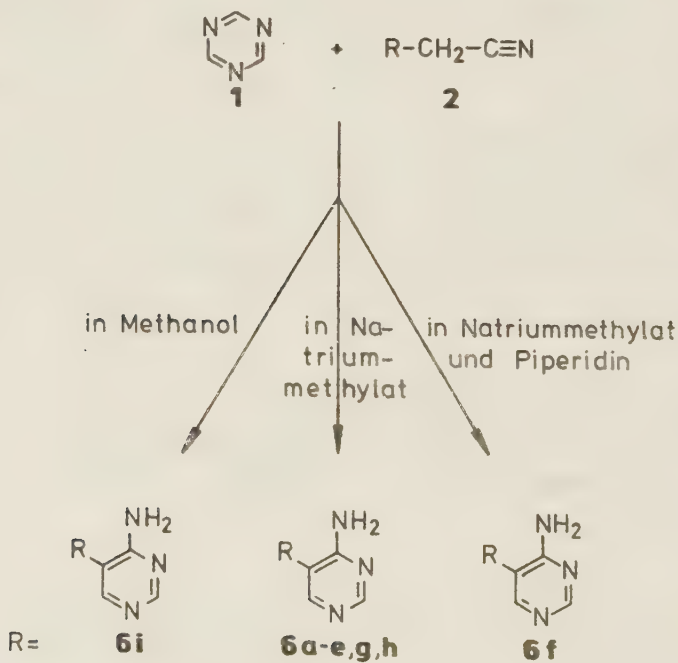
11. A. KREUTZBERGER und E. KREUTZBERGER, Tetrahedron **31**, 93 (1975)



2, 6		a	b	c	d	e	f
R							
2, 4, 6		g	h	i			
R							

Formelschema 1

Bei den vorliegenden Untersuchungen zeigte es sich, daß die Umsetzung der Acetonitrile **2a-i** mit s-Triazin (**1**) in Natriummethylat in besseren Ausbeuten zu den 4-Aminopyrimidinen **6a-i** führte. Ein Zusatz von Piperidin als Katalysator war nur bei 2-Naphthylacetonitril (**2f**) erforderlich; in anderen Fällen führte ein solcher Zusatz zur Bildung eines offenkettigen Nebenproduktes. Die Cyclisierung von 2-Benzimidazolylacetonitril (**2i**) mit s-Triazin (**1**) zum 4-Aminopyrimidin **6i** erfolgte schon in Methanol.



Da Piperidin auch als Reaktionspartner dienen kann, führte die katalysierte Umsetzung neben der Bildung von 4-Aminopyrimidinen zu Nebenprodukten.

Die Struktur des Verbindungstyps **6** läßt sich durch spektroskopische Daten stützen. Das ^1H -NMR-Spektrum (*Abbildung 1*) von 4-Amino-5-(2-thienyl)-pyrimidin (**6a**) zeigt die charakteristischen Daten eines 4-Aminopyrimidins. Beide Protonen des Pyrimidinringes treten als Singulett auf. Dem Signal bei 8.38 ppm ist das Proton an C-2, dem Signal bei 8.18 ppm das Proton an C-6 zuzuordnen. Die Aminogruppe zeigt sich bei 6.82 ppm als breites Singulett. Die Protonen der Aminogruppe sind mit CF_3COOD austauschbar. Beim Austausch kommt es in Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen¹²⁾ zur Deuterierung des Ringstickstoffs in 1-Stellung. Die beiden Protonen des Pyrimidinringes treten jetzt als angespaltene Singulett mit einer meta-Kopplung von ca. 1 Hz auf. Ferner tritt eine Verschiebung der Signale zu tieferem Feld auf. Diese Beobachtung steht mit anderen Befunden¹³⁾, die aus Messungen an 4-substituierten Pyrimidinen in CF_3COOH und CDCl_3 resultieren, in Einklang. Die Multipletts bei 7.67, 7.36 und 7.23 ppm zeigen das ABX-Spektrum des Thiophens.

12. R. DITCHFIELD und V.M.S. GIL, J.Chem.Soc. A **1969**, 533

13. B.M. LYNCH und L. POON, Can.J.Chem. **45**, 1431 (1967)

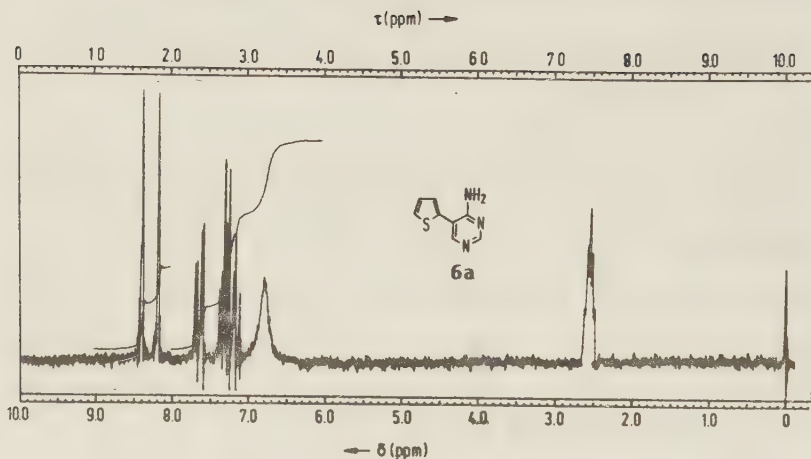
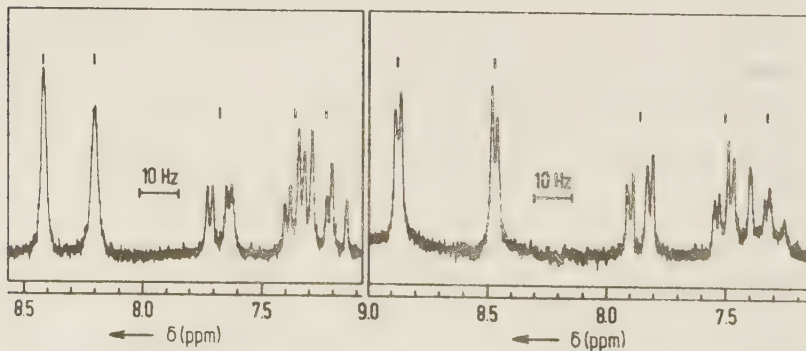


Abbildung 1: ^1H -NMR-Spektrum des 4-Amino-5-(2-thienyl)-pyrimidins (**6a**) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (60 MHz)



Abbildungen 2a und 2b: ^1H -NMR-Spektren des 4-Amino-5-(2-thienyl)-pyrimidins (**6a**) gespreizt

Abbildung 2a (links): in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

Abbildung 2b (rechts): in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ und CF_3COOD

Abbildung 2a zeigt den charakteristischen Bereich des ^1H -NMR-Spektrums in gepreizter Aufnahme. Nach Zugabe von CF_3COOD wird die meta-Kopplung der Pyrimidinprotonen erkennbar (Abbildung 2b).

Die IR-Spektren der 4-Aminopyrimidine **6** besitzen im Bereich der NH-Valenzschwingungen (3460 bis 3130 cm^{-1}) ein oder zwei charakteristische Banden. Einige Verbindungen, wie **6a** (Abbildung 3), zeigen noch eine zusätzliche Absorption. Über das Auftreten von drei Signalen für die Aminogruppe berichteten schon

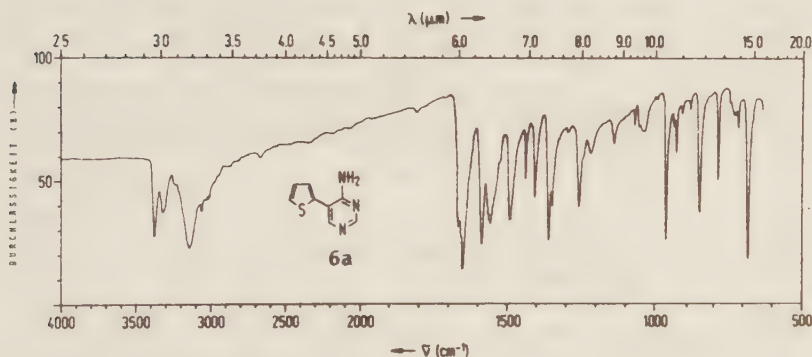


Abbildung 3: IR-Spektrum des 4-Amino-5-(2-thienyl)-pyrimidins (**6a**) (1 mg / 150 mg KBr)

L.N. SHORT und H.W. THOMPSON¹⁴⁾ bei substituierten Aminopyrimidinen. Um 1600 cm^{-1} finden sich stets mehrere Signale (1640 , 1575 , 1545 cm^{-1}), die aus C=C- und C=N-Doppelbindungsschwingungen, ferner aus NH-Spreizschwingungen resultieren.

Der Massenabbau der 4-Aminopyrimidine **6** ist charakterisiert durch aufeinanderfolgende Eliminierung von HCN (Abbildung 4).

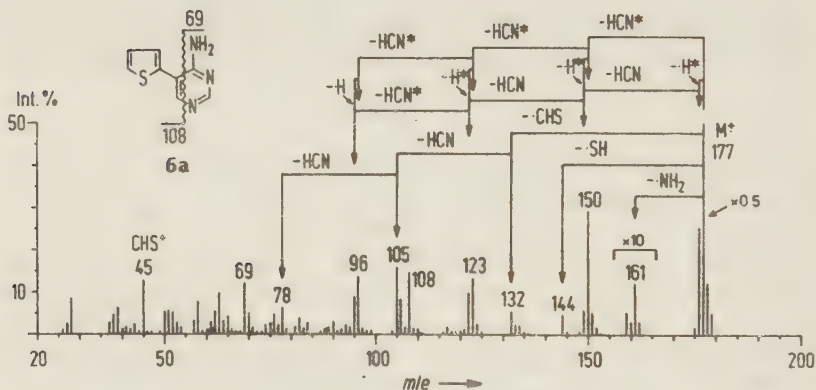


Abbildung 4: Massenspektrum des 4-Amino-5-(2-thienyl)-pyrimidins (**6a**).

Der chemische Strukturbeweis für den Verbindungstyp **6** liegt in der Identität der nach dem hier beschriebenen Aminomethinylierungsverfahren erhaltenen Verbindungen **6a**, **6c**, **6d**, **6e**, **6f** und **6h**.

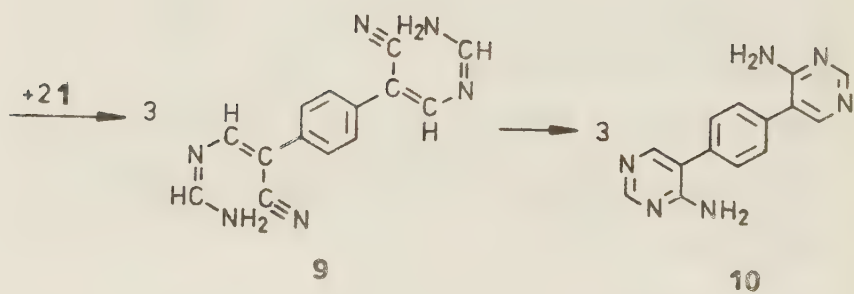
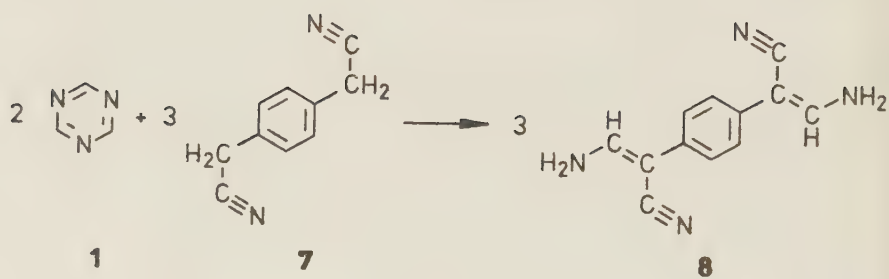
14. L.N. SHORT und H.W. THOMPSON, J.Chem.Soc. 1952, 168

mit Substanzproben, die im Fall von **6a**¹⁵⁾, **6c**³⁾, **6d**^{16,17)}, **6e**³⁾, **6f**^{7,18)} und **6h**⁷⁾ nach anderen Verfahren dargestellt wurden.

Die Übertragbarkeit des beschriebenen Verfahrens auf bicyclische Reaktionspartner läßt sich am p-Phenylendiacetonitril (**7**) demonstrieren, das sich mit **1** über das Mono- **8** und das Bis-aminomethinylierte Zwischenprodukt **9** zu 4,4'-Diamino-5,5'-bis-(p-phenylen)-pyrimidin (**10**) umsetzt (siehe *Formelschema 2*).

Der beschriebene Reaktionsmechanismus wird durch die Isolierbarkeit des Zwischenproduktes **4** (siehe *Formelschema 1*) gestützt. So fallen bei Umsetzungen von s-Triazin (**1**) mit den Acetonitrilen **2g-i** neben den 4-Aminopyrimidinen **6g-i** auch 2-Amino-1-cyan-1-(cyclopentenyl)-vinylen (**4g**), 2-Amino-1-cyan-1-(1-cyclohexenyl)-vinylen (**4h**) und 1-(2-Benzimidazolyl)-1-cyan-vinylen (**4i**) an.

-
15. J. BOURGUINON, J.-M. BOUCLY, J.C. CLINET und G. QUEGUINER, C.R.Acad.Sci. **281 C**, 1019 (1975)
 16. J. MESERI, Rev.Fac.Cienc.Quim., Univ.Nac.La Plata **23**, 99 (1948)
 17. T. KOYAMA, T. HIROTA, M. YAMATO und S. KOHKI, Yakugaku Zasshi **93**, 1481 (1973)
 18. T. KOYAMA, M. TODA, T. HIROTA und M. YAMATO, Yakugaku Zasshi **90**, 8 (1970)



Offenbar hängt es von der Reaktionsfähigkeit der Acetonitrile **2** bzw. der gebildeten Zwischenprodukte **4** ab, inwieweit die Reaktion auf der Stufe der Zwischenprodukte **4** stehenbleibt oder weiter zu 4-Aminopyrimidinen **6** abläuft.

Die 4-Aminopyrimidine **6g** und **6h** konnten nur in geringer Ausbeute isoliert werden. Statt dessen bildeten die offenkettigen Vinylene **4g** und **4h** das Hauptprodukt der Reaktion. Beide Verbindungen ließen sich nicht weiter mit **1** zu den Verbindungen **6g** und **6h** cyclisieren. Ebenso gelang es nicht, durch katalytische Hydrierung eine der Doppelbindungen abzusättigen. Dieser Befund läßt sich durch Vorliegen von Enaminonitrilen mit trans-Konfiguration, die nach Untersuchungen von M.E. MUNK und Y.K. KIM¹⁹⁾ größere Stabilität als die cis-Produkte aufweisen, erklären.

Auffallend ist das Fehlen der CN-Bande im IR-Spektrum der Verbindungen **4g** und **4h** (siehe *Abbildung 6*). Jedoch weisen D.H. WILLIAMS und I. FLEMING²⁰⁾ auf das gelegentliche Fehlen der Nitrilbande bei bestimmten Verbindungstypen hin.

Aber die chemische Verschiebung der Vinylprotonen im ¹H-NMR-

19. M.E. MUNK und Y.K. KIM, J.Org.Chem. **30**, 3705 (1965)

20. D.H. WILLIAMS und I. FLEMING, Spektroskopische Methoden zur Strukturaufklärung, S. 58, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975

Spektrum von **4g** bei 8.3 ppm (siehe *Abbildung 5*) und von **4h** bei 7.8 ppm lässt auf das Vorhandensein einer CN-Gruppe am α-C-Atom

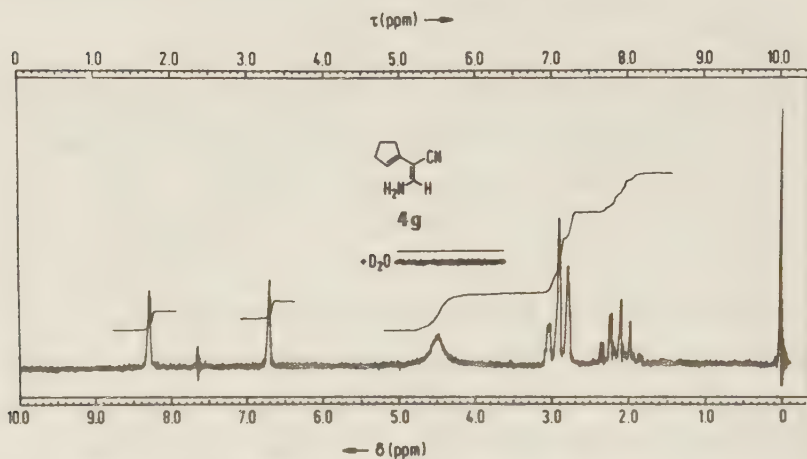


Abbildung 5: ¹H-NMR-Spektrum des 2-Amino-1-cyan-1-(1-cyclopentenyl)-vinylens (**4g**) in CDCl₃ (60 MHz)

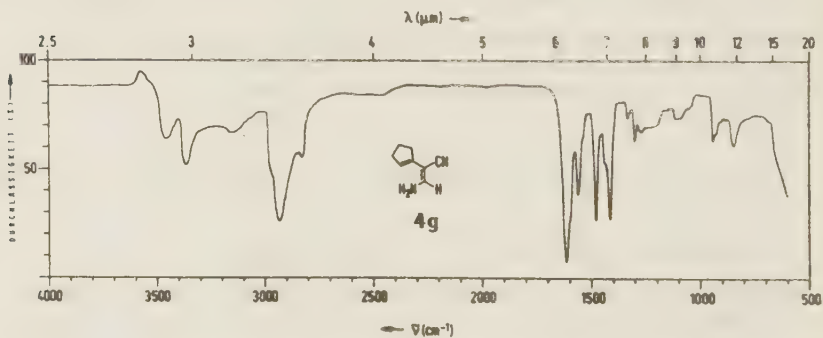
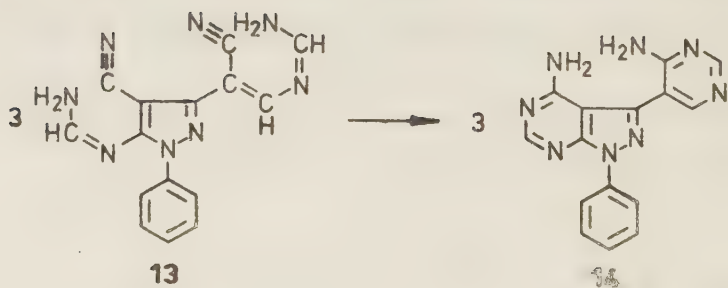
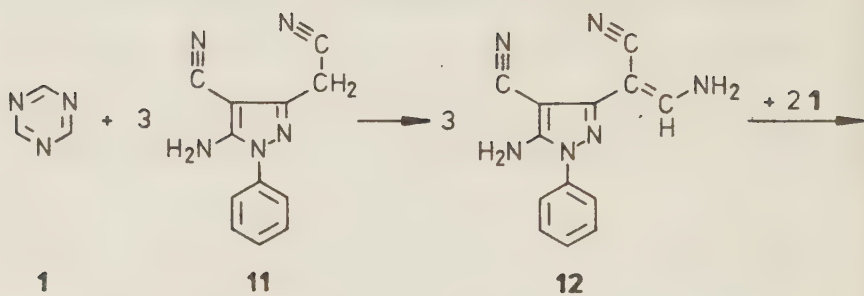


Abbildung 6: IR-Spektrum des 2-Amino-1-cyan-1-(1-cyclopentenyl)-
vinylens (**4g**) in CHCl_3 (1 + 20)

schließen. Durch die Elementaranalyse wird die Existenz eines zweiten Stickstoffatoms bestätigt. Ferner können keine anderen Tautomerieformen vorliegen, da das ^1H -NMR-Spektrum (*Abbildung 5*) bei 4.5 ppm und das IR-Spektrum (*Abbildung 6*) bei 3480 und 3385 cm^{-1} Signale für eine NH_2 -Gruppe aufweisen.

Der analoge Reaktionsweg wird auch bei der zu 4-Amino-3-(4-amino-5-pyrimidyl)-1-phenyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (**14**) führenden Umsetzung von **1** mit 5-Amino-4-cyan-1-phenyl-3-pyrazol-acetonitril (**11**) als einem gemischtfunktionellen Reaktionspartner beschrieben, wie aus dem monoaminomethinylierten isolierbaren Zwischenprodukt, dem 2-Amino-1-(5-amino-4-cyan-1-phenyl-pyrazolyl)-1-cyan-vinyl (**12**), hervorgeht. Aus **12** erfolgt über zwei weitere zum Intermediärprodukt **13** führende Aminomethinylierungsschritte und schließlich über eine cyclisierende Endphase Bildung von **14** (siehe *Formelschema 3*).



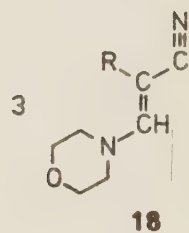
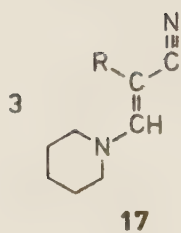
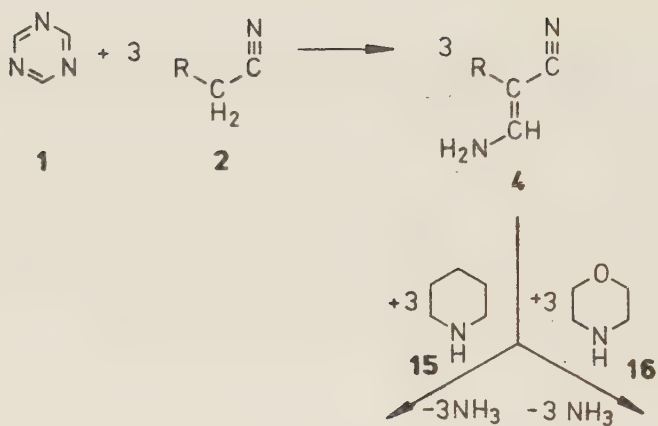
3. UMSETZUNG UNTER REAKTIONSBETEILIGUNG SEKUNDÄRER BASEN

Wie in Kapitel 2 schon erwähnt, führt der elektrophile Eingriff des s-Triazins (**1**) in einen H-aktiven Reaktionspartner zu einem aminomethinylierten Zwischenprodukt **4**. Unter gegebenen Struktur Voraussetzungen kann **4** sich jedoch durch Sekundärreaktionen stabilisieren.

Bei Reaktionen von Acetonitrilen **2** in Piperidin (**15**) oder Morphin (**16**) mit **1** kommt es nicht über Cyclisierungen zur Bildung von 4-Aminopyrimidinen **6**, sondern es erfolgt quantitative Umsetzung zu offenkettigen Enaminonitrilen^{8, 21, 22}).

Die Reaktion erfolgt entsprechend einer MANNICHkondensation. Hierbei werden eine Verbindung mit aktiver Methylengruppe, Formaldehyd und ein Amin miteinander umgesetzt²³). Bei Einsatz von s-Triazin (**1**) anstelle von Formaldehyd erfolgt eine analoge Kondensation unter Bildung der um zwei Wasserstoffatome ärmeren MANNICH-Basen. Aus diesem Grund wird dieser Strukturtyp

-
- 21. A. KREUTZBERGER und D. ABEL,
Arch.Pharm. (Weinheim) **302**, 701 (1969)
 - 22. A. KREUTZBERGER und D. ABEL,
Arch.Pharm. (Weinheim) **303**, 107 (1970)
 - 23. C. MANNICH und H. DAVIDSEN,
Ber.Dtsch.Chem.Ges. **69**, 2106 (1936)



2, 17, 18	e	f	i
R			
2, 18	a	c	j
R			

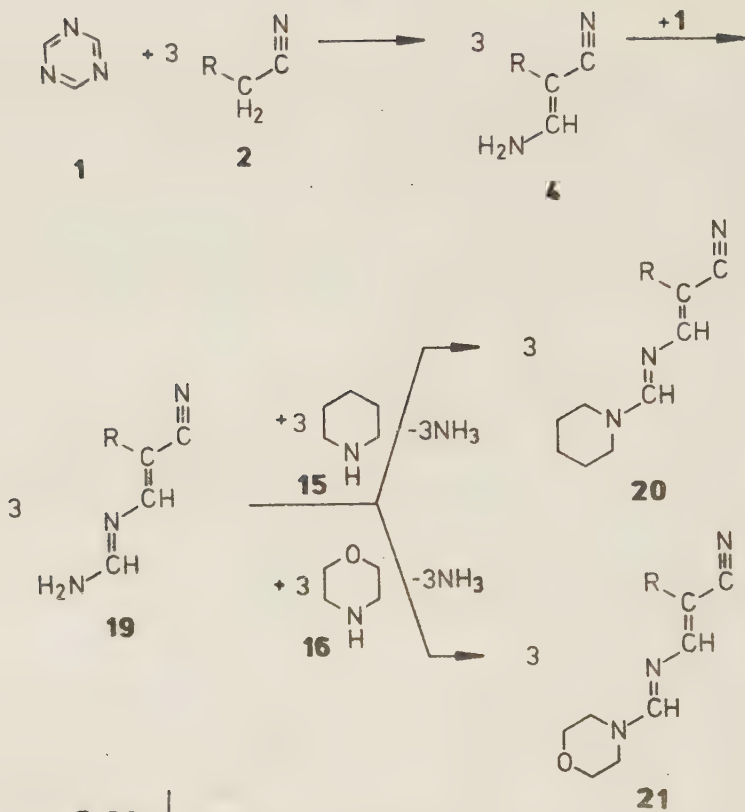
Formelschema 4

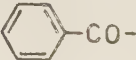
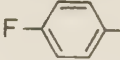
von A. KREUTZBERGER^{24,25)} als Dehydro-MANNICHbase angesprochen, die durch eine Dreikomponenten-Reaktion entstanden ist und bei der **2** als CH-aktiver Reaktionspartner, **1** als Mittelkomponente und Piperidin (**15**) oder Morpholin (**16**) als sekundäres Amin unter Ammoniakabspaltung Teil des neu gebildeten Strukturverbandes werden (siehe *Formelschema 4*).

Bei Reaktionen unter Rückfluß mit Morpholin (**16**) als Reaktionspartner entstehen ohne Ausnahme Produkte mit der Struktur von 1-Cyan-2-morpholino-vinylenen **18**. Ist Piperidin (**15**) der Reaktionspartner, werden 1-Cyan-2-piperidino-vinylene **17** nur von Biphenyl- (**2e**), 2-Naphthyl- (**2f**) und 2-Benzimidazolylacetonitril (**2i**) gebildet.

Bisher sind Verbindungen beschrieben worden, bei denen sich der Aminomethinylierungsschritt nur einmal vollzogen hat. Er kann sich, wie bei der Cyclisierung zu 4-Aminopyrimidinen, jedoch auch ein zweites Mal vollziehen. Es ist naheliegend, daß das Zwischenprodukt **19** in trans-Konfiguration vorliegt, da hierdurch die Stabilität größer ist und keine sterische Behinderung eintritt. Unter Ammoniakabspaltung erfolgt Reaktion zu 1-Cyan-2-piperidinoformimidoyl-vinylenen **20** (siehe *Formelschema 5*).

24. A. KREUTZBERGER und M.U. UZBEK, Angew.Chem. **84**, 109 (1972); Angew.Chem., Int.Ed.Engl. **11**, 114 (1972)
25. A. KREUTZBERGER, B. MEYER und H. AMAL, Chem.Ztg. **96**, 584 (1972)



2, 20		a	j
R			
2, 20, 21		c	
R			

Formelschema 5

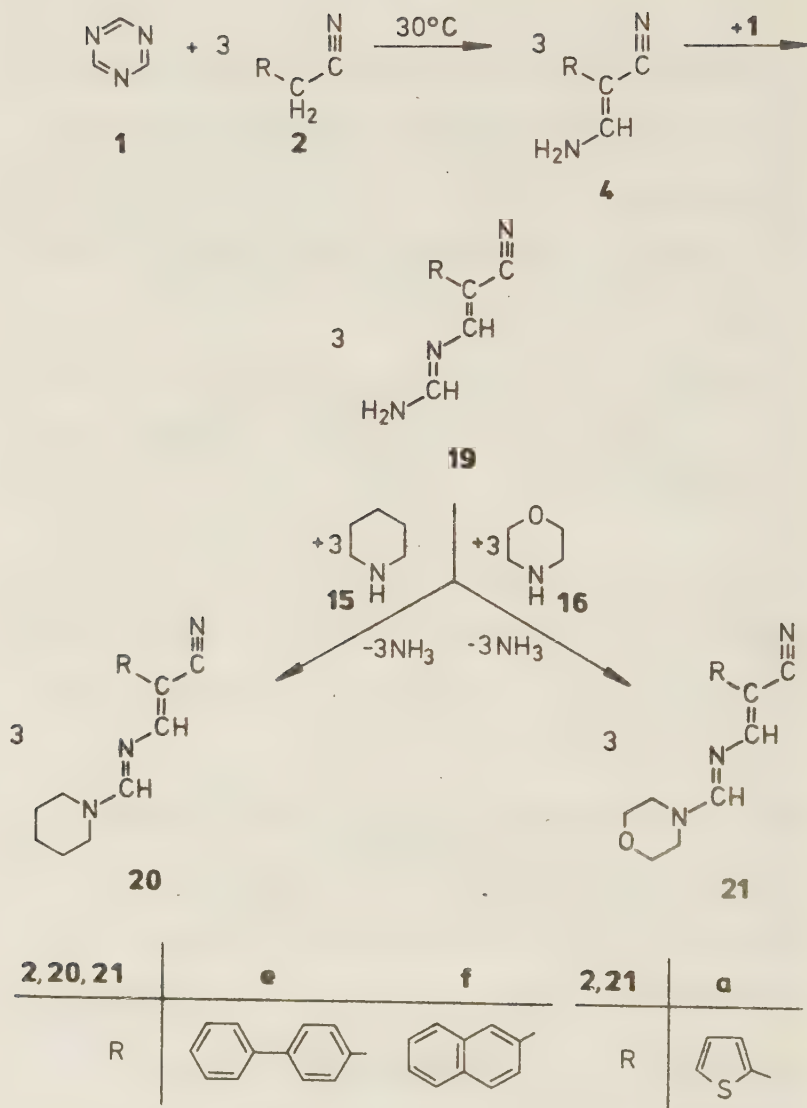
Die Rohprodukte der Verbindungen **17e** und **17f** sowie der entsprechenden Analogen des Morpholins **18a**, **18e** und **18f** enthielten geringe Mengen von 1-Cyan-2-piperidino- bzw. morpholinoformimidoyl-vinylenen **20** und **21**. In einigen Fällen gelang es, aus diesen Reaktionsgemischen geringe Mengen dieser Verbindung durch fraktionierte Kristallisation zu isolieren.

Nach Umsetzung von p-Fluorbenzylcyanid (**2c**) ließ sich sowohl das 1-Cyan-2-morpholino-vinylen (**18c**) als auch das 1-Cyan-2-morpholinoformimidoyl-vinylen (**21c**) in guter Ausbeute isolieren.

Durch Senken der Reaktionstemperatur auf 30 °C erfolgte quantitative Reaktion zu den zweifach aminomethinylierten Produkten (siehe *Formelschema 6*). Eine Ausnahme bildeten 2-Benzimidazolyl- (**2i**) und Benzoylacetonitril (**2j**).

Unter den angegebenen Bedingungen reagierten die Acetonitrile **2b**, **2d**, **2g** und **2h** mit 1 und Piperidin (**15**) oder Morphin (**16**) unter Bildung brauner sirupöser Flüssigkeiten. Ein Aufarbeiten war nicht möglich. Im Chromatogramm zeigten sich die Ausgangsverbindungen.

Als Beispiel für eine bifunktionelle Verbindung reagierte p-Phenylendiacetonitril (**7**) erwartungsgemäß ähnlich wie die vorher besprochenen Acetonitrile. Während die Umsetzung in Pi-



Formelschema 6

peridin (**15**) ausschließlich zu 1,4-Bis-[1-(1-cyan-2-piperidinoformimidoyl)-vinyle]n-benzol (**23**) führte (= doppelte Aminomethinylierung), konnte bei Reaktion in Morpholin (**16**) 1,4-Bis-[1-(1-cyan-2-morpholino)-vinyle]n-benzol (**24**) isoliert werden (= einfache Aminomethinylierung) (siehe *Formelschema 7*).

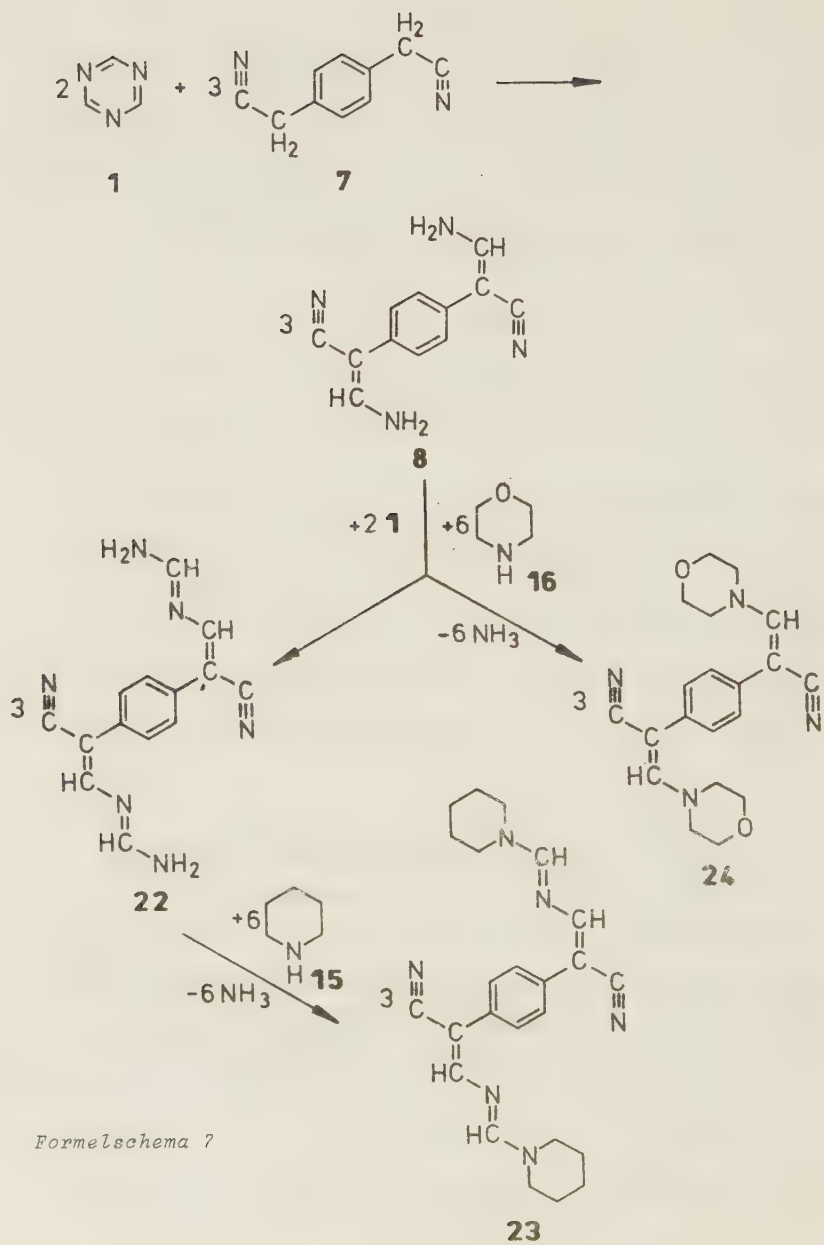
Erst bei Senken der Reaktionstemperatur auf 30 °C reagierte Verbindung **7** in guter Ausbeute zu 1,4-Bis-[1-(1-cyan-2-morpholinoformimidoyl)-vinyle]n-benzol (**25**) (siehe *Formelschema 8*).

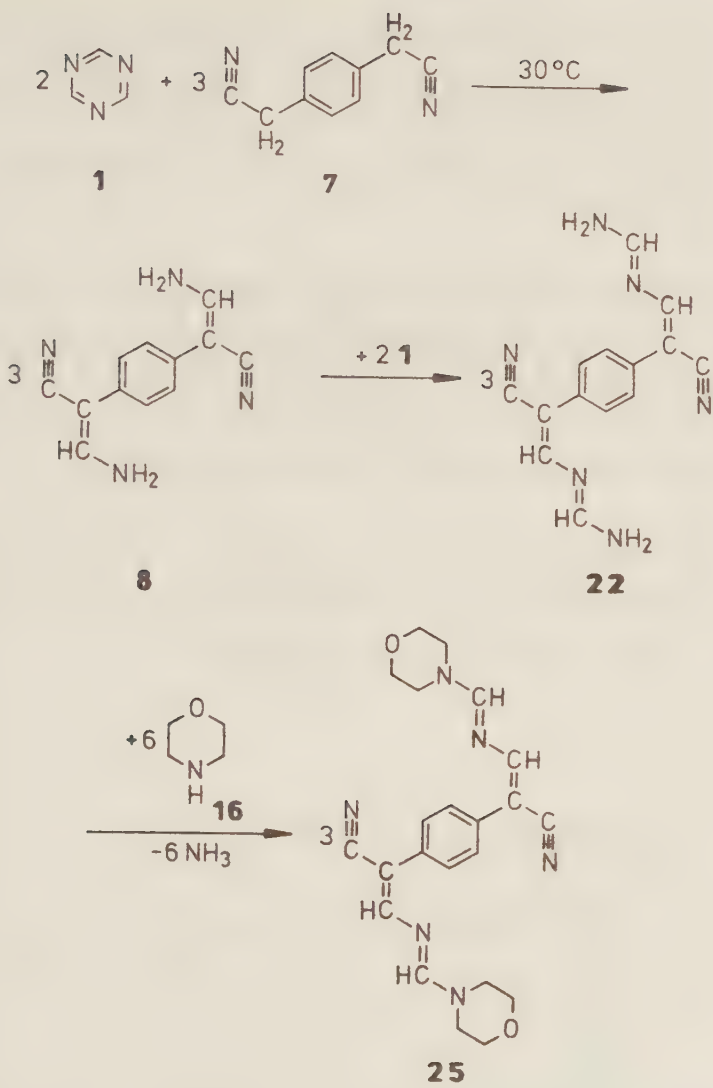
Nach R. TSCHESCHE und G. SNATZKE²⁶⁾ nimmt die Kondensationsfreudigkeit von cyclischen Basen in der Reihe Pyrrolidin > Morpholin > Piperidin ab. Es ist daher naheliegend, daß, sobald ein Aminomethinylierungsschritt vollzogen ist, Morpholin unter Ammoniakentwicklung reagiert, während Piperidin erst nach dem zweiten Aminomethinylierungsschritt in den Strukturverband eintritt.

Bisher lagen als Aktivkomponenten CH-acide Verbindungen vor.

5-Amino-4-cyan-1-phenyl-3-pyrazol-acetonitril (**11**) besitzt außerdem noch eine primäre Aminogruppe, die zwei reaktionsfähige H-Atome trägt. Bei der folgenden Reaktion liegt wiederum ein Vergleich mit der MANNICH-Reaktion nahe. Die MANNICH-Basen bilden sich bekanntlich bei Umsetzung von CH-aciden Verbindungen

26. R. TSCHESCHE und G. SNATZKE, Chem.Ber. **90**, 579 (1957)



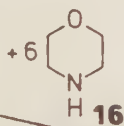
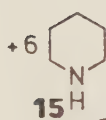
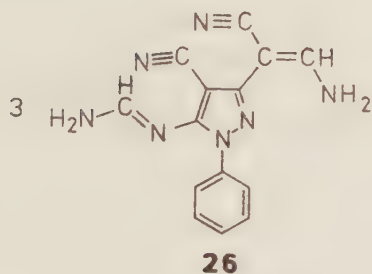
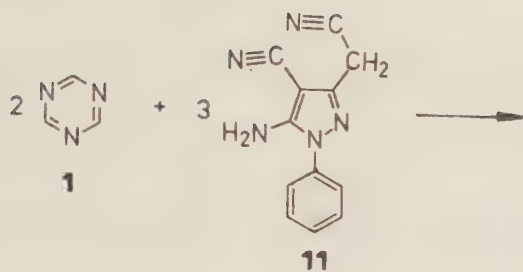


mit Formaldehyd und Amin. Ersetzt man Formaldehyd durch s-Triazin (1), so kommt man zu der um zwei Wasserstoffatome ärmeren Dehydro-N-MANNICHbase. Diese Reaktion ist schon verschiedentlich mit Aminohetero- und Carbocyclen durchgeführt worden^{24,25,27-31}.

Die Reaktion trat erwartungsgemäß sowohl bei der CH-aktiven als auch bei der NH-aktiven Gruppierung ein. Als Hauptprodukte ließen sich 4-Cyan-3-(1-cyan-2-piperidino-vinyl)-5-piperidinoformimidoyl-1-phenyl-pyrazol (27) und die analoge Morpholinverbindung 28 isolieren (siehe *Formelschema 9*).

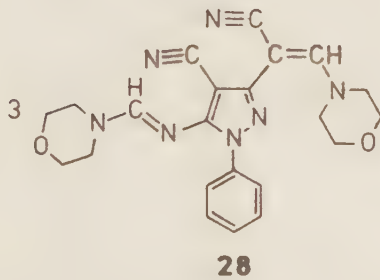
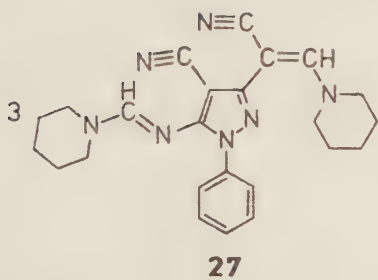
Eine weitere Aminomethinylierungsreaktion an der Acetonitrilseitenkette führte in den Reaktionsmedien 15 und 16 zu den Nebenprodukten 30 und 31 (siehe *Formelschema 10*).

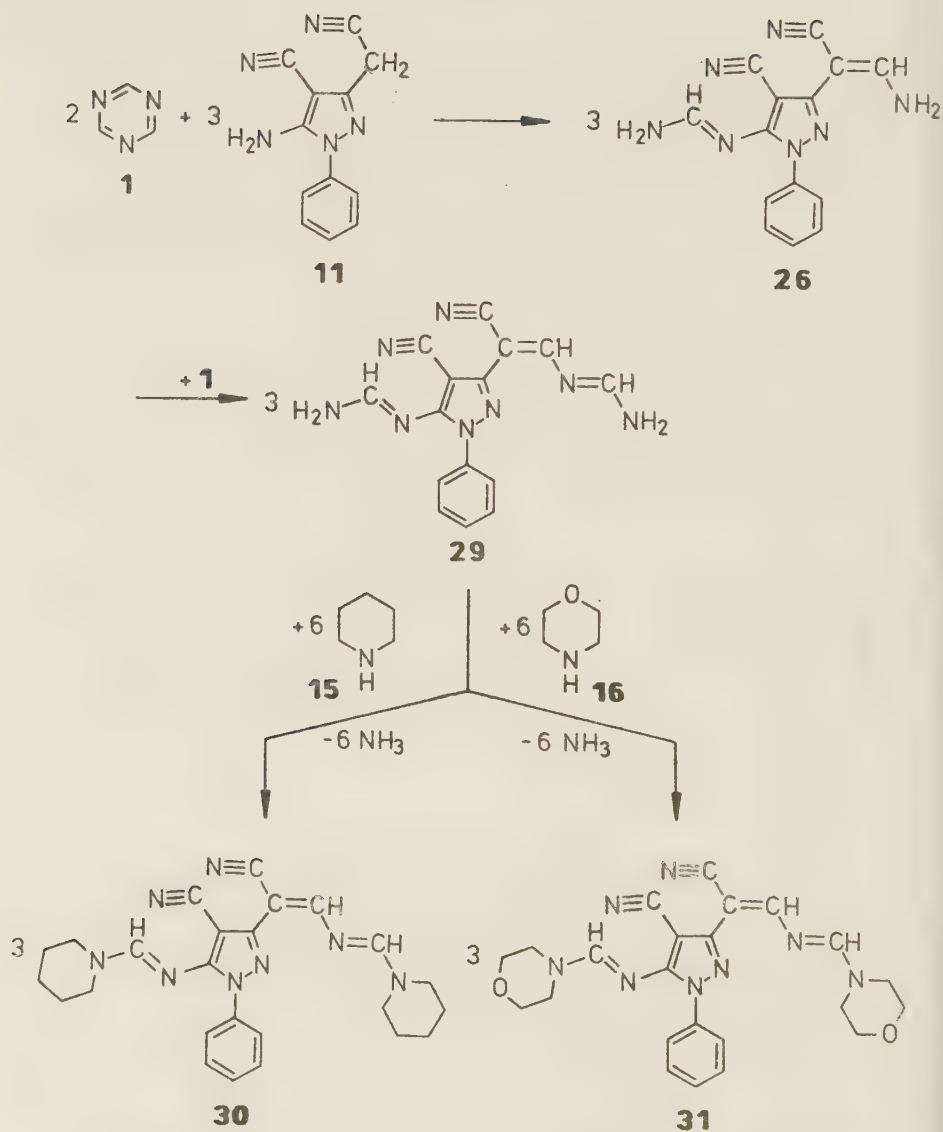
-
27. A. KREUTZBERGER und M.F.G. STEVENS,
J.Chem.Soc. C **1969**, 1282
 28. K. KREUTZBERGER und M.U. UZBEK,
Arch.Pharm. (Weinheim) **305**, 502 (1972)
 29. A. KREUTZBERGER und M.U. UZBEK,
Arch.Pharm. (Weinheim) **306**, 28 (1973)
 30. P. HENKLEIN, Z.Chem. **13**, 429 (1973)
 31. A. KREUTZBERGER, B. MEYER und A. GÜRSOY,
Chem.Ztg. **98**, 160 (1974)



-6 NH_3

-6 NH_3





Formelschema 10

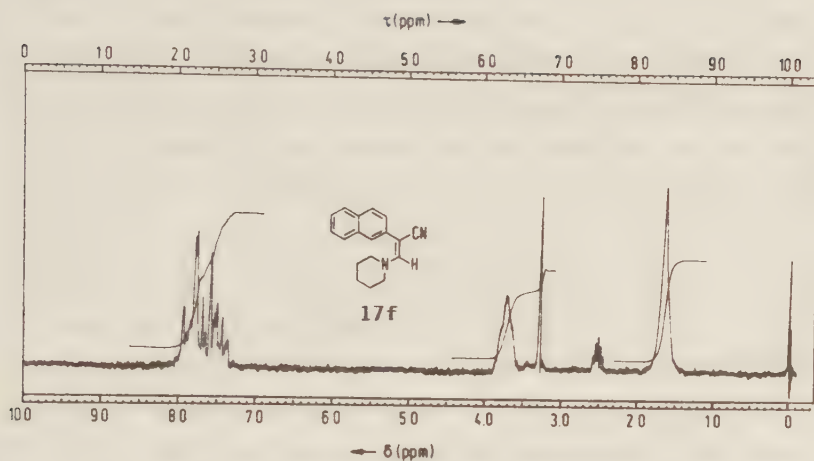
Spektrendiskussion:a) ^1H -NMR-Spektren

Abbildung 7: ^1H -NMR-Spektrum des 1-Cyan-1-(2-naphthyl)-2-piperidino-vinylens (**17f**) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (60 MHz)

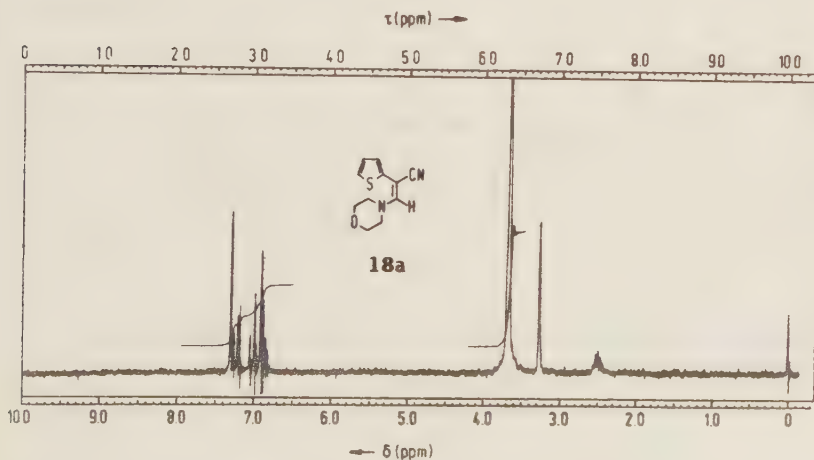


Abbildung 8: ^1H -NMR-Spektrum des 1-Cyan-2-morpholino-1-(2-thienyl)-vinylens (**18a**) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (60 MHz)

Ein Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der 1-Cyan-2-piperidino- **17** und 1-Cyan-2-morpholino-vinylene **18** (Abbildung 7 und 8) zeigt, daß die Signale der Vinylprotonen im Bereich von 7.3 bis 7.9 ppm auftreten. In den meisten Fällen erscheinen sie damit unter den Multipletts der Aromaten. Bei einigen Verbindungen (**17i**, **18i**, **18j** und **24**) liegt das Signal des Vinylprotons außerhalb der Aromatenbanden. Hier tritt es als scharfes Singulett auf.

Zur Lage der Vinylprotonen von Enaminen in ^1H -NMR-Spektren sind von W.D. GUROWITZ und M.A. JOSEPH Untersuchungen angestellt worden³²⁾. Danach ist die Lage der Vinylprotonen abhängig von dem Grad, in dem das freie Elektronenpaar am Stickstoff und die Elektronen der Doppelbindung sich überlappen. Je größer die Überlappung ist, bei desto höherem Feld erscheint das Signal.



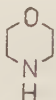
32. W.D. GUROWITZ und M.A. JOSEPH,
Tetrahedron Lett. **1965**, 4433

Die chemische Verschiebung der Vinylprotonen der jeweils analogen Piperidin- **17** und Morpholinderivate **18** ist identisch.

Erwartungsgemäß ergeben die Methylenprotonen des Piperidinringes zwei breite Signale der Intensität 3 : 2 bei ca. 1.6 und 3.6 ppm (in $[D_6]$ DMSO). Dagegen ist die chemische Verschiebung der Methylenprotonen des Morpholinringes bei Messungen in $[D_6]$ DMSO gleich, d.h. die Morpholinprotonen treten als Singulett auf.

Eine Ausnahme bildet Verbindung **18j**, bei der die Morpholinprotonen als Multiplett mit dem Zentrum bei 3.92 ppm erscheinen. Eine Erklärung läßt sich in der Struktur eines vinylogenen Säureamids sehen.

Im unsubstituierten Morpholin erfolgt dagegen eine deutliche Auftrennung der Signale³³⁾.



a
b

a: 3.67 ppm

b: 2.87 ppm

33. T. CLERC und E. PRETSCH, Kernresonanzspektroskopie, Teil I: Protonenresonanz, S. 105, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main 1973

Bei den N-substituierten Morpholinen erfolgt - bedingt durch die Struktur des Enaminonitrils - eine Abschwächung der Basizität des Stickstoffs. Somit kommt es zu einer Tieffeldverschiebung der dem Stickstoff benachbarten Methylenprotonen bis zur Äquivalenz mit den restlichen Ringprotonen.

Geht man von den 1-Cyan-vinylenen **17**, **18** und **24** zu den 1-Cyan-2-formimidoyl-vinylenen **20**, **21**, **23** und **25** über, so ist eine deutliche Verschiebung des Vinylenprotons zu tieferem Feld erkennbar. Da bei diesem Verbindungstyp konjugierte Doppelbindungen auftreten, wird die Elektronendichte an dem entsprechenden C-Atom verringert.

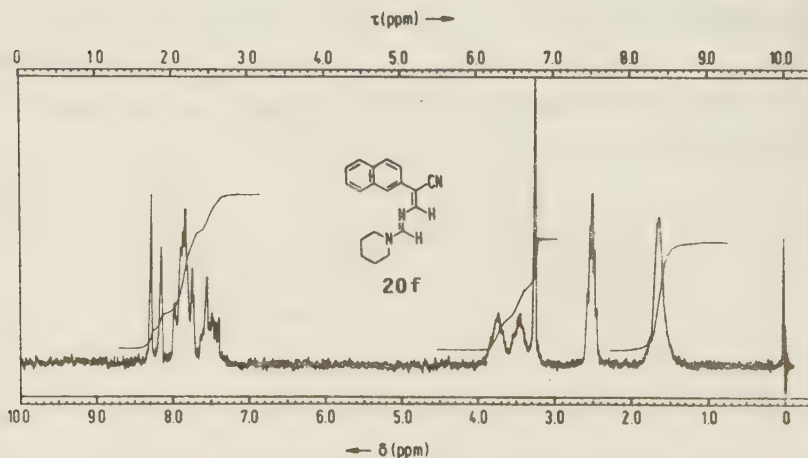


Abbildung 9: ^1H -NMR-Spektrum des 1-Cyan-1-(2-naphthyl)-2-piperidinoformimidoyl-vinylen (**20f**) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (60 MHz)

Das Vinylproton von **20f** erscheint als Singulett bei 8.12 ppm (Abbildung 9). Vergleicht man diesen Wert mit dem von Verbindung **17f**, so stellt man eine Tieffeldverschiebung von 0.2 ppm fest. Da das Formimidoylproton durch die Nachbarschaft zweier Stickstoffatome stärker entschirmt ist, erscheint es als Singulett bei 8.25 ppm.

Allgemein verschiebt sich die Lage des Vinylprotons bei Übergang von den 1-Cyan-vinylenen zu den 1-Cyan-2-formimidoyl-vinylenen um bis zu 0.4 ppm bei den Piperidinderivaten und um bis zu 0.8 ppm bei den Morpholinderivaten zu tieferem Feld.

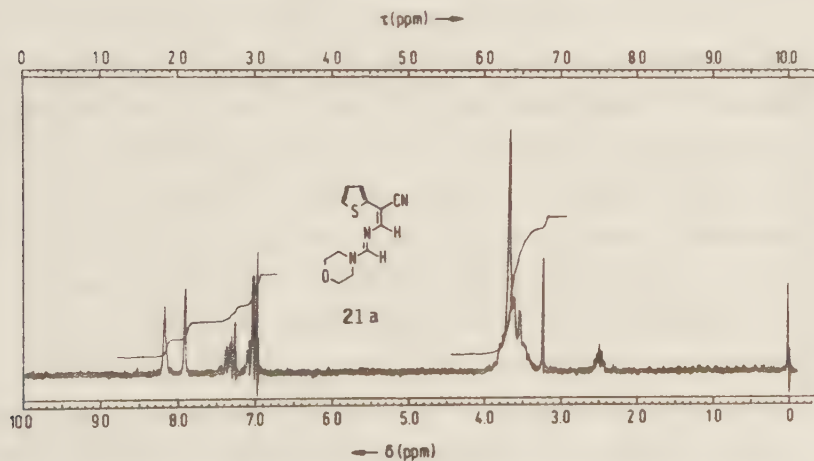
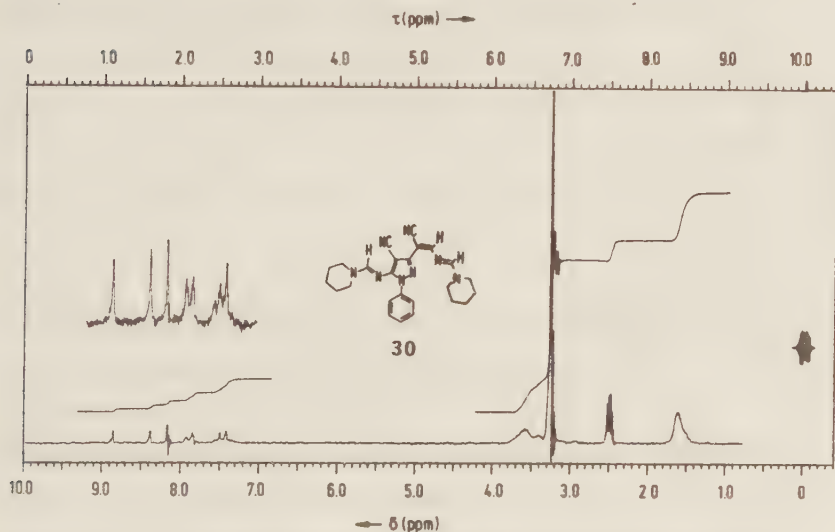
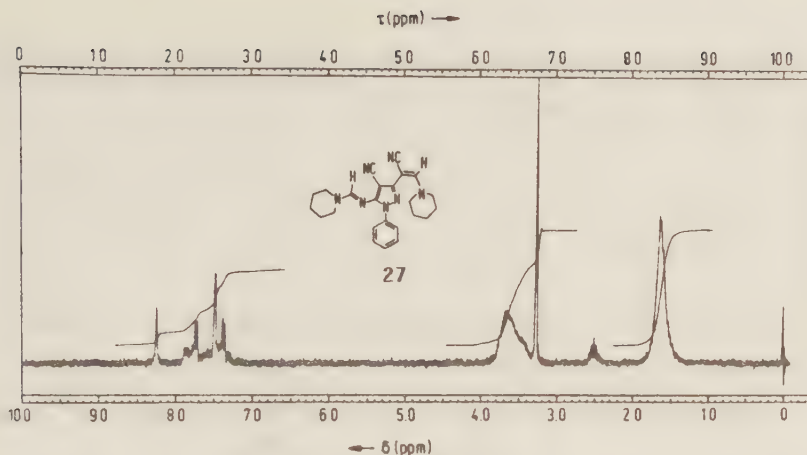


Abbildung 10: ^1H -NMR-Spektrum des 1-Cyan-2-morpholinoformimidoyl-1-(2-thienyl)-vinylen (**21a**) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (60 MHz)

Dies wird auch durch den Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen **18a** und **21a** (*Abbildungen 8 und 10*) verdeutlicht. Während das Signal des Vinylprotons bei **18a** unter dem Multipllett des dem Schwefel benachbarten Ringprotons auftritt (von 7.33 bis 7.13 ppm), ist es bei **21a** deutlich als Singulett bei 7.90 ppm zu erkennen. Das bedeutet eine Tieffeldverschiebung von 0.6 ppm. Das Signal bei 8.16 ppm ist dem Formimidoylproton zuzuordnen.

Die Morpholinprotonen erscheinen durch die zusätzliche Konjugation über eine C=N-Bindung als Multipllett. Die Lage des Zentrums verändert sich kaum (bei **21a**: 3.62 ppm).

Bei dem Reaktionsprodukt des gemischtfunktionellen Reaktionspartners **11** wurden neben den Produkten **27** und **28** noch zwei Verbindungen isoliert, die um jeweils eine Aminomethinylierungsstufe reicher waren. Es stellte sich nun die Frage, ob dieser Aminomethinylierungsschritt an der Acetonitrilseitenkette oder an der NH_2 -Gruppe vollzogen worden ist. Durch einen Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von Verbindung **27** und **30** (*Abbildungen 11 und 12*) kann man Rückschlüsse auf den Reaktionsmechanismus ziehen. Das Vinylproton von **27** befindet sich im Multipllett der ortho- und para-Protonen des Aromaten bei 7.43 ppm. Das Formimidoylproton erscheint als Singulett bei 8.20 ppm. Die Lage dieses Protons bleibt unverändert, während die Protonen an der zweifach aminomethinylierten Acetonitrilseitenkette durch die zu-



sätzliche konjugierte Doppelbindung eine Tieffeldverschiebung erfahren (Abbildung 12: 8.39 und 8.86 ppm).

b) IR-Spektren

Erwartungsgemäß unterscheiden sich die Piperidin- und die entsprechenden Morpholinderivate nur im Bereich der CH-Valenzschwingungen der Methylengruppen von 2800 bis 2900 cm^{-1} .

Aufschluß gibt ein Vergleich der IR-Spektren (als Beispiel Abbildungen 13 und 14) der 1-Cyan-vinylene **17**, **18** und **24** und der 1-Cyan-2-formimidoyl-vinylene **20**, **21**, **23** und **25**. Im Bereich der C=C- und C=N-Valenzschwingungen um 1600 cm^{-1} tritt bei den 1-Cyan-2-formimidoyl-vinylene eine um 20 bis 30 cm^{-1} höhere und eine zusätzliche Absorption zwischen 1530 und 1550 cm^{-1} auf. Diese Absorption kann dem Strukturelement $\text{-N=CH-NR}^1\text{R}^2$ zugeordnet werden.

Diese Beobachtungen treffen auch auf die Reaktionsprodukte **27**, **28**, **30** und **31** des gemischtfunktionellen Reaktionspartners **11** zu. Die Verbindungen **30** und **31** zeigen zusätzliche Absorptionsbanden zwischen 1530 und 1550 cm^{-1} . Dieser Befund bekräftigt die Annahme, daß die weitere Aminomethinylierung an der Acetonitrilseitenkette erfolgt ist.

Verbindung	Absorptionen in cm^{-1}	
18a	1600	
21a	1625	1555
18c	1595	
21c	1620	1540
18e	1605 - 1585	
21e	1620	1540
18f	1600	
21f	1625	1550
24	1590	
25	1625	1550 - 1530

Tabelle 1: Vergleich der HCN-Homologen im Absorptionsbereich von 1500 bis 1600 cm^{-1}

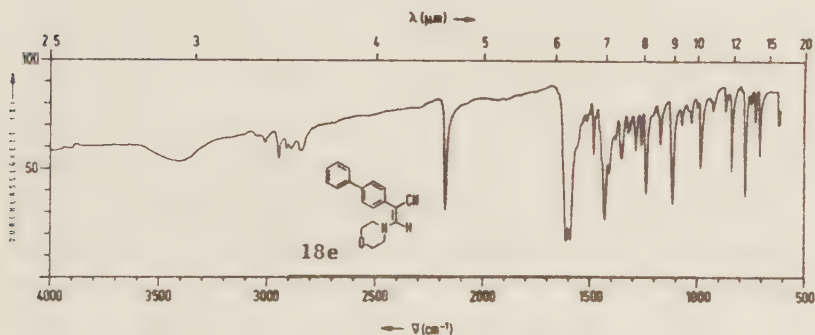


Abbildung 13: IR-Spektrum des 1-(4-Biphenyl)-1-cyan-2-morpholino-vinylens (18e) (0.8 mg / 150 mg KBr)

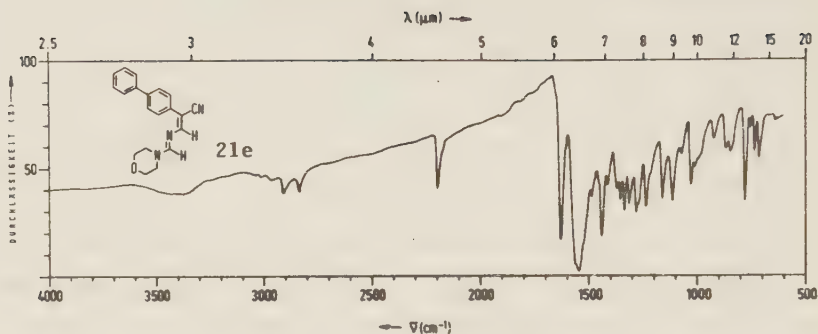
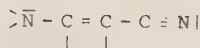


Abbildung 14: IR-Spektrum des 1-(4-Biphenyl)-1-cyan-2-morpholinoformimidoyl-vinylens (**21e**) (0.9 mg / 150 mg KBr)

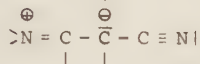
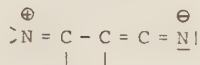
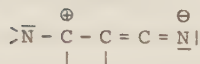
Auffallend ist außerdem die niedrige Absorptionsfrequenz der $C\equiv N$ -Bande. Bei 1-Cyan-2-piperidino- **17** und 1-Cyan-2-morpholino-vinylenen **18** treten die Banden zwischen 2170 und 2205 cm^{-1} auf. Bei den 1-Cyan-2-formimidoyl-vinylenen **20** und **21** verschiebt sich die Absorption um ca. 20 cm^{-1} zu größeren Wellenlängen. (zwischen 2190 und 2205 cm^{-1}). S. BALDWIN³⁴⁾ führt die niedrige Absorption nicht nur auf die Anwesenheit von konjugierten Doppelbindungen zurück, sondern auf das erhöhte Zusammenwirken der p-Elektronen des Stickstoffatoms und der π -Elektronen der Nitrilgruppe, da verschiedene Resonanzformen formuliert werden können.

34. S. BALDWIN, J.Org.Chem. **26**, 3288 (1961)

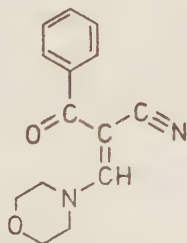
konjugiertes Mesomer:



nicht konjugierte Mesomere:



Nicht nur die C≡N-Bande, sondern auch die C=O-Funktion des 1-Benzoyl-1-cyan-2-morpholino-vinylens (**18j**) erscheint bei niedriger Wellenzahl: 1650 cm⁻¹.



Die Erklärung liegt in der Struktur der Verbindung, die ein vinyloges Säureamid darstellt. Säureamide zeigen Absorptionen um 1650 cm⁻¹. Der Bindungsausgleich in Enaminoketonen führt auch zu ausgeprägten Schwingungskopplungen und somit zu nicht charakteristischen Schwingungsfrequenzen³⁵⁾. Dies gilt auch für Verbindung **20j**.

35. J. DABROWSKI und U. DABROWSKA, Chem.Ber. **101**, 2365 (1968)

c) UV-Spektren:

Am Kurvenverlauf der UV-Spektren ist deutlich ablesbar, ob es sich um 1-Cyan-vinylene **17** und **18** oder um 1-Cyan-2-formimidoyl-vinylene **20** und **21** handelt. Fast alle Verbindungen besitzen

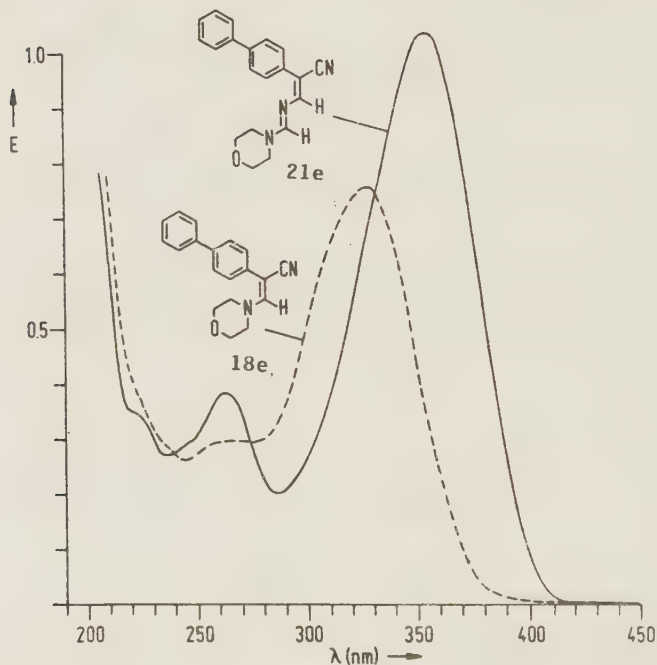


Abbildung 15: UV-Spektrum des

— : 1-(4-Biphenyl)-1-cyan-2-morpholinoformimidoyl-vinylens (**21e**) und des

- - - : 1-(4-Biphenyl)-1-cyan-2-morpholino-vinylens (**18e**)
in Methanol

zwei Absorptionsmaxima, die sich im Bereich von 230 bis 350 nm befinden. Bei den Verbindungen **17** und **18** ist das erste Maximum nicht sehr ausgeprägt. Durch eine zusätzliche konjugierte Doppelbindung bei den 1-Cyan-2-formimidoyl-vinylenen **20** und **21** gewinnt es aber an Intensität. Außerdem erfährt das Absorptionsmaximum über 300 nm eine bathochrome Verschiebung, wie aus *Abbildung 15* ersichtlich.

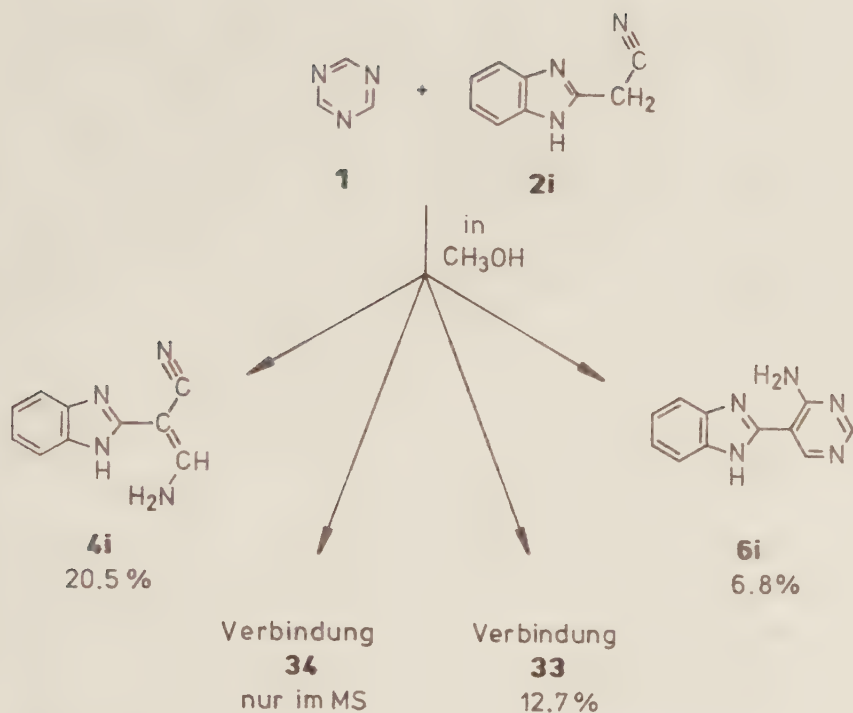
4. UMSETZUNG UNTER BILDUNG UNERWARTETER REAKTIONSPRODUKTE

4.1. BEI UMSETZUNGEN MIT 2-BENZIMIDAZOLYLACETONITRIL (2i)

4.1.1. in Methanol

Bei Umsetzungen von Acetonitrilen **2** mit s-Triazin (**1**) in wasserfreiem Methanol reicht die Aktivität der Acetonitrile im allgemeinen nicht aus, um ein Reaktionsprodukt zu bilden. Die einzige Ausnahme ist 2-Benzimidazolylacetonitril (**2i**). Schon nach relativ kurzer Reaktionszeit (1 h) konnten verschiedene Produkte isoliert werden (**4i**, **6i** und **33**).

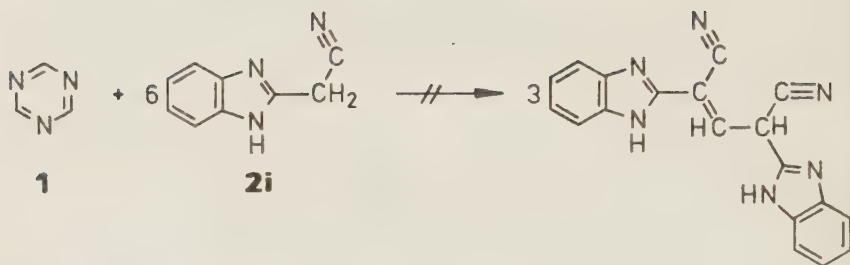
Als Hauptprodukt muß die bereits bekannte Verbindung 2-Amino-1-(2-benzimidazolyl)-1-cyan-vinyl (**4i**) betrachtet werden. Die Umsetzung führte zu einem geringen Prozentsatz auch zu 4-Amino-5-(2-benzimidazolyl)-pyrimidin (**6i**). Eine weitere Verbindung **34** mit der Mol.-Masse 194 konnte nur massenspektroskopisch ermittelt werden, jedoch nicht in reiner Form isoliert werden. Ferner konnte eine bisher unbekannte Substanz **33** in Form von hellgelben Nadeln gewonnen werden, die einen Schmelzpunkt von über 360 °C besaß (siehe *Formelschema 11*). Die Mol.-Masse von 324 ließ auf eindimeres Produkt schließen. Durch die Elementaranalyse konnte die Summenformel von $C_{19}H_{12}N_6$ festgelegt werden. Das entspräche einem Produkt aus 2 Molen 2-Benzimidazolylacetonitril-Dianion (Mol.-Masse: 310) plus einer Molekularmassen-



Formelschema 11

differenz von 14. Eine anfänglich angenommene Struktur (siehe nachfolgendes Formelschema 12) entsprach nicht den vorliegenden spektroskopischen Daten (^1H -NMR- und IR-Spektrum).

Am deutlichsten wurde die hypothetische Struktur durch das ^1H -NMR-Spektrum entkräftet, das kein Signal für ein Proton an einem sp^3 -hybridisierten C-Atom zeigte.

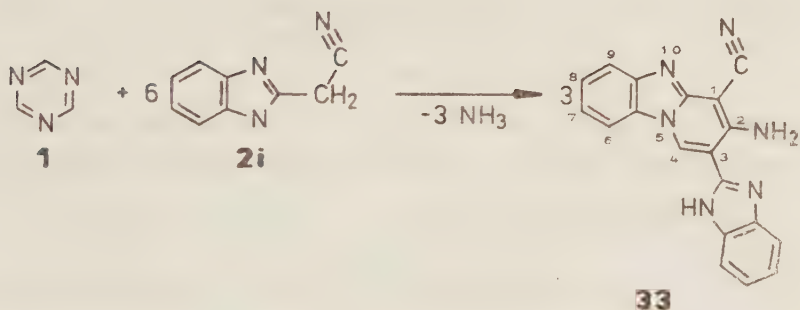


Formelschema 12

Es war ein Reaktionsmechanismus aufzuklären, der zu einer Verbindung führte, die bei 12.8 ppm eine NH-Gruppe und 10.0 ppm eine Aminogruppe enthielt, deren Protonen jeweils durch D mittels CF_3COOD austauschbar waren. Die oben formulierte Struktur bot auch keine Erklärung dafür, daß ein Multiplett im Bereich von 7 bis 8 ppm nur sieben aromatische Protonen beinhaltete, während ein aromatisches Proton, offenbar stärker entschirmt, erst bei 8.58 ppm erschien. Diese beiden Fakten, daß einerseits nur ein austauschbares Benzimidazol-NH (12.8 ppm) im Spektrum zu erkennen war, daß andererseits jedoch zwei Benzimidazolringe spektroskopisch nicht gleich behandelt werden durften, sprachen für eine über das NH eines Benzimidazolringes verlaufende Reaktion. Durch einen ankondensierten Ring ist die Doppelbindung des einen Benzimidazolrings festgelegt, so daß

sich nicht wie üblich tautomere Formen formulieren lassen. Aus dem Kopplungsmuster des zu tiefem Feld verschobenen aromatischen Protons hebt sich deutlich bei 8.72 ppm ein scharfes Singulett mit der Intensität eines Protons heraus.

An Hand dieser Daten ließ sich Verbindung **33** als 2-Amino-3-(2-benzimidazolyl)-1-cyan-pyrido[1,2-a]benzimidazol formulieren.



Formelschema 13

Struktur **33** bietet auch eine gute Erklärung für das einzelne Proton bei 8.72 ppm (Abbildung 16). Seine Lage spricht für die

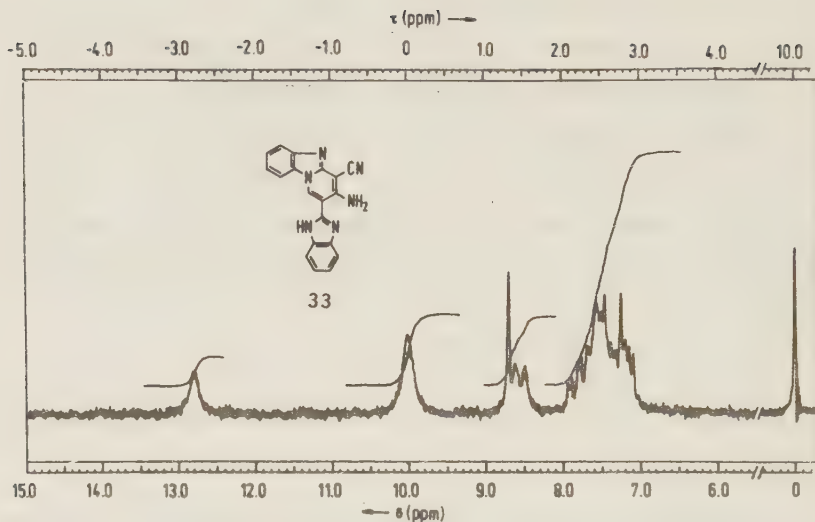


Abbildung 16: ^1H -NMR-Spektrum des 2-Amino-3-(2-benzimidazolyl)-1-cyan-pyrido[1,2-a]benzimidazols (**33**) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (60 MHz)

Nachbarschaft eines Stickstoffatoms und den Einfluß eines elektronenziehenden Substituenten.

Die verstärkte Entschirmung eines Ringprotons bei Benzimidazolen ist in der Literatur schon diskutiert worden. Während einige Autoren sich bei der Zuordnung des Protons, hier zur 6- oder 9-Stellung, nicht festlegen³⁶⁾, bringen D.W. DUNWELL und

36. L.M. WERBEL, A. CURRY, E.F. ELSLAGER, C.A. HESS, M.P. HUTT und C. YOUNGSTROM, J.Heterocycl.Chem. **6**, 787 (1969)

D. EVANS³⁷⁾ deutlich zum Ausdruck, daß es sich um das dem tertiären Stickstoff benachbarte Proton an C-6 handeln muß.

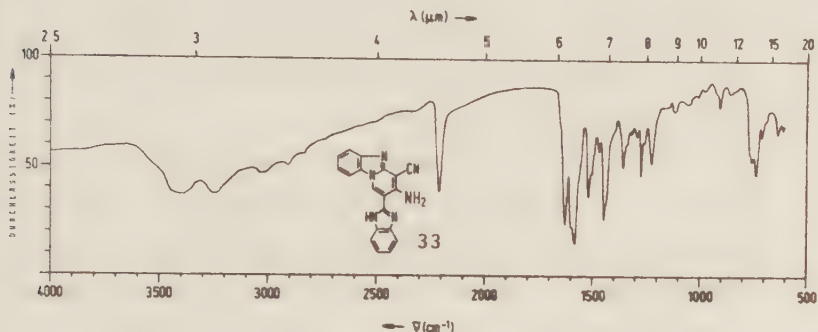


Abbildung 17: IR-Spektrum des 2-Amino-3-(2-benzimidazolyl)-1-cyan-pyrido[1,2-a]benzimidazols (33) (0.7 mg / 150 mg KBr)

Das IR-Spektrum (Abbildung 17) bekräftigt diese Struktur durch zwei Absorptionsbanden bei 3420 und 3260 cm⁻¹, die für die NH₂-Gruppe des Enaminonitrils charakteristisch sind. Die Bande bei 3260 cm⁻¹ kann möglicherweise auch das Benzimidazol NH beinhalten, aber aufgrund des Auftretens tautomerer Formen ist diese Absorption im IR-Spektrum oft nicht sichtbar. Die C≡N-Gruppe erscheint bei 2215 cm⁻¹, während die Absorptionen bei 1620, 1575 und 1515 cm⁻¹ NH₂-Deformations-, C=C- und C=N-Schwingungen zuzuordnen sind.

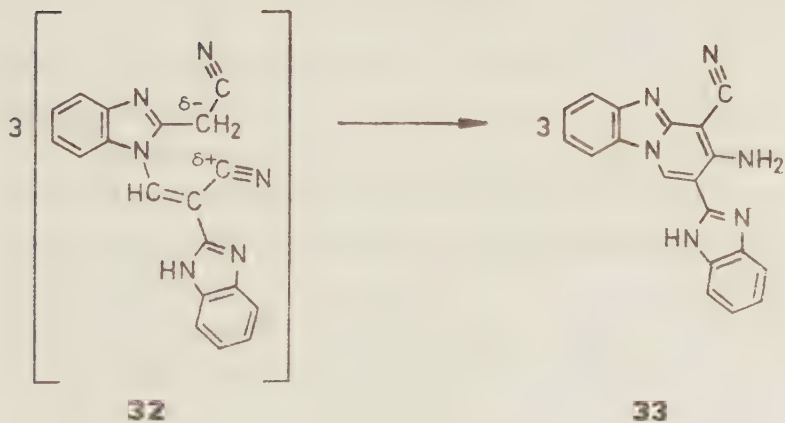
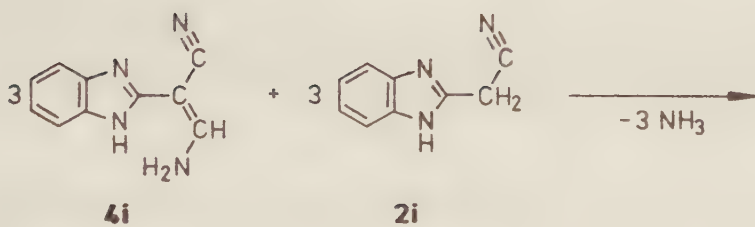
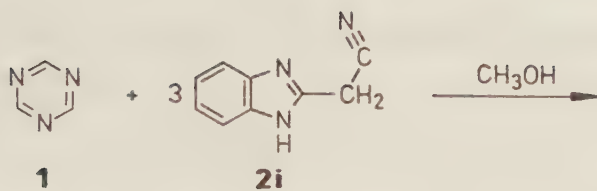
37. D.W. DUNWELL und D. EVANS, J.Chem.Soc.Perkin I **1973**, 1588

Reaktionsmechanismus (siehe *Formelschema 14*):

Durch den Elektronenzug der Nitrilgruppe in **2i** kommt es zu einer Aktivierung der benachbarten Methylengruppe. Unter Protonenabspaltung bietet sie im Grenzzustand den Angriffspunkt für den elektrophilen Pol des polarisierten s-Triazins (**1**). Unter simultaner Spaltung des s-Triazinmoleküls bildet sich - wie auch in Kapitel 2 beschrieben - das isolierbare Zwischenprodukt **4i**. Da aber nicht nur die Seitenkette, sondern auch der Heterocyclus ein reaktionsfähiges Zentrum aufweist, erfolgt unter Ammoniakabspaltung Reaktion von **4i** mit der NH-Gruppe des Benzimidazolringes eines weiteren Moleküls **2i** unter Bildung des Zwischenproduktes **32**. Das durch die Ammoniakabspaltung alkalisierte Reaktionsgemisch begünstigt eine intramolekulare Cyclisierung nach THORPE und ZIEGLER^{38, 39)} unter Ausbildung eines Enaminonitrils **33**.

38. J.F. THORPE, J.Chem.Soc. **95**, 1901 (1909)

39. K. ZIEGLER, H. EBERLE und H. OHLINGER,
Justus Liebigs Ann.Chem. **504**, 94 (1933)



4.1.2. in Pyridin

Bei Reaktion in Methanol konnte Verbindung **34** nicht rein isoliert werden. Die Mol.-Masse 194 wurde massenspektrometrisch aus einem Gemisch ermittelt. Ein späterer chromatographischer Vergleich mit der Reinsubstanz bestätigte das Vorhandensein dieser Verbindung.

In reiner Form, wenn auch in geringer Ausbeute, konnte diese Verbindung **34** bei Durchführung der Reaktion in Pyridin isoliert werden.

Aufgrund der Massendifferenz zur Ausgangsverbindung **2i** war es naheliegend, daß die Umsetzung mit $\frac{1}{2}$ mol s-Triazin (**1**) erfolgt war. Die Elementaranalyse bestätigte eine Summenformel von $C_{11}H_6N_4$. Ein Vergleich des 1H -NMR-Spektrums (*Abbildung 18*) mit dem von Verbindung **33** (*Abbildung 16*) erleichterte die Struktur- aufklärung. Auch hier mußte ein Benzimidazolstickstoff das Brückenatom zweier Heterocyclen bilden. Während das Multiplett dreier aromatischer Protonen sein Zentrum bei 7.77 ppm hatte, fand sich ein Ringproton um 0.7 ppm nach tieferem Feld verschoben. Die Verbindung ließ sich demnach als 1-Cyan-pyrimido-[3,4-a]benzimidazol (**34**) formulieren.

Wie aus *Abbildung 18* ersichtlich, treten die Pyrimidinprotonen dieser Verbindung im Vergleich zu den 4-Aminopyrimidinen bei

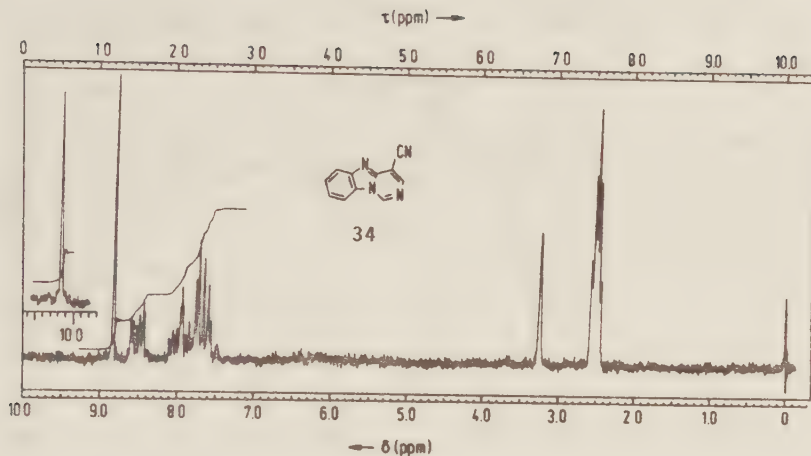
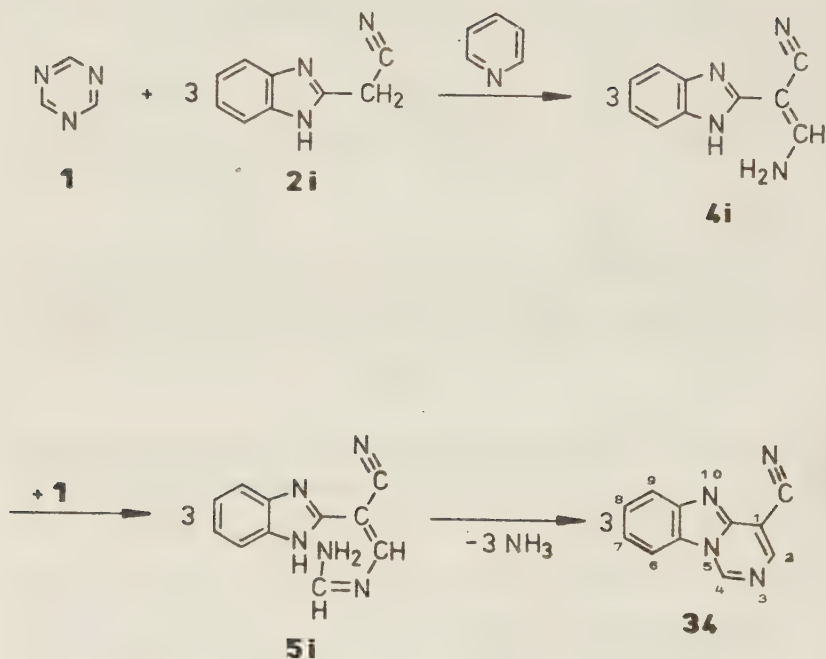


Abbildung 18: ^1H -NMR-Spektrum des 1-Cyan-pyrimido[3,4-a]benzimidazols (34) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (60 MHz)

tieferem Feld auf, was durch den entschirmenden Effekt der $\text{C}\equiv\text{N}$ -Gruppe zu erklären ist. So tritt das Proton an C-2 in ortho-Stellung zur Nitrilgruppe als scharfes Singulett bei 8.77 ppm auf, während das Signal bei 10.16 ppm dem Proton an C-4 (zwischen den beiden Stickstoffatomen) zuzuordnen ist.

Die formulierte Struktur steht in Einklang mit dem IR-Spektrum. Eine schwach ausgeprägte Bande bei 3030 cm^{-1} ist charakteristisch für aromatische CH-Valenzschwingungen. Die Absorption der Nitrilgruppe erscheint bei 2230 cm^{-1} , während die übrigen Banden bei 1610 , 1580 und 1485 cm^{-1} den C=N- und C=C-Doppelbindungen zuzuordnen sind.

Reaktionsmechanismus:



Formelschema 15

Über die Bildung der Zwischenstufen **4i** und **5i** ist bereits in dem die 4-Aminopyrimidine behandelnden Kapitel 2 berichtet worden. Aber im Gegensatz zu den 4-Aminopyrimidinen erfolgt die Cyclisierung nicht über die Nitrilgruppe, sondern über das NH des Benzimidazolringes.

4.2. BEI UMSETZUNG MIT 2-NAPHTHYLACETONITRIL (2f)

Wie schon in Kapitel 2 erwähnt, ist 4-Amino-5-(2-naphthyl)-pyrimidin (6f) bei Umsetzung von 2f und s-Triazin (1) in Gegenwart von Natriummethylat und Piperidin das Hauptprodukt der Reaktion. Läßt man die Umsetzung ohne Piperidin ablaufen, so bildet 6f zwar wiederum das Hauptprodukt, aber es kann außerdem eine zweite Verbindung in geringer Ausbeute isoliert werden.

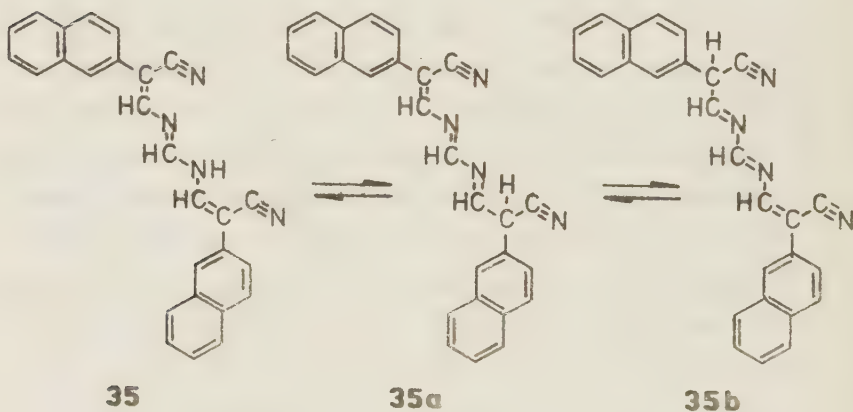
Die hohe Mol.-Masse von 398 läßt auf ein dimeres Produkt schließen. Aus der Elementaranalyse ergibt sich die Summenformel $C_{27}H_{18}N_4$. An der Umsetzung waren demnach 2 mol 2-Naphthylacetonitril (2f) und 1 mol s-Triazin (1) beteiligt. Außer den Ringprotonen (Abbildung 19), die erwartungsgemäß als Multipletts bei 7.50 und 7.85 ppm im Verhältnis 2 : 5 auftreten, findet man bei 8.35 ppm ein angespaltenes Singulett, das drei Protonen entspricht. Die Vinyl- bzw. Formimidoylprotonen der Verbindungen 17, 18, 20 und 21 haben ähnliche chemische Verschiebungen, so daß es sich hier um eine kettenförmige, nicht cyclische Verbindung handeln könnte. Dafür spricht auch das Fehlen einer NH_2 -Bande, die bei cyclischen Produkten vorhanden sein müßte. Bei 11.08 ppm findet man das Zentrum einer NH-Gruppierung, die mit CF_3COOD austauschbar ist.

Im UV-Spektrum verschiebt sich das Absorptionsmaximum im Vergleich zu den 1-Cyan-2-formimidoyl-1-(2-naphthyl)-vinylenen

20f und **21f** um 45 nm zum langwelligeren Bereich, was auf das Vorhandensein einer weiteren Doppelbindung bzw. Konjugationsmöglichkeit deutet.

Aufgrund dieser Fakten konnte die Verbindung als Bis-[1-cyan-1-(2-naphthyl)-vinyl]-formamidin (**35**) identifiziert werden.

Durch das bewegliche Proton an der NH-Gruppierung lassen sich verschiedene tautomere Formen formulieren.



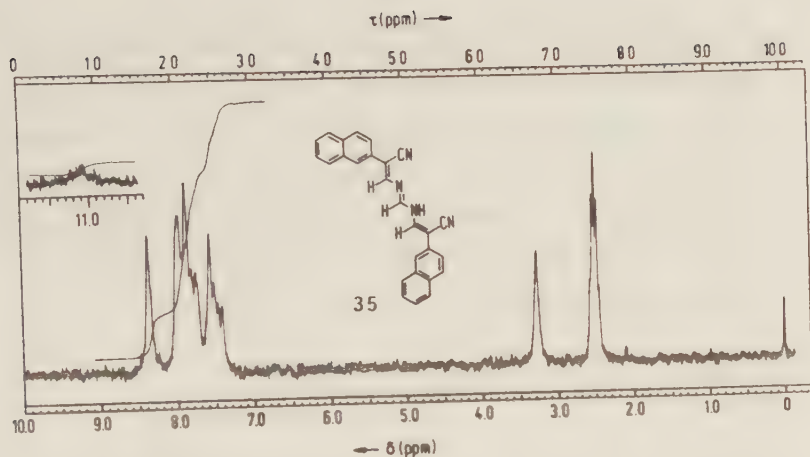


Abbildung 19: ^1H -NMR-Spektrum des Bis-[1-cyan-1-(2-naphthyl)-vinyl]-formamidins (35) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (60 MHz)

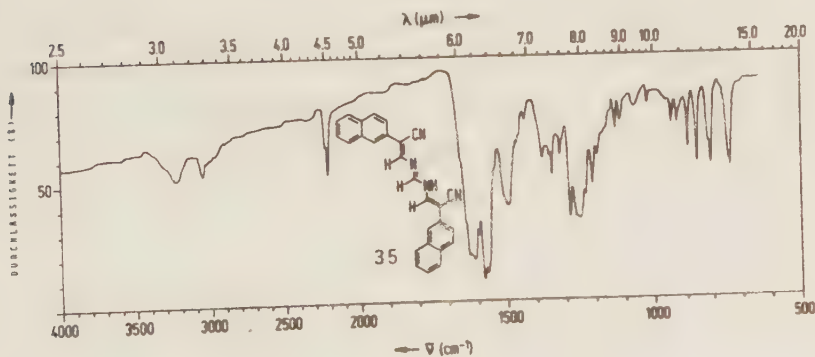
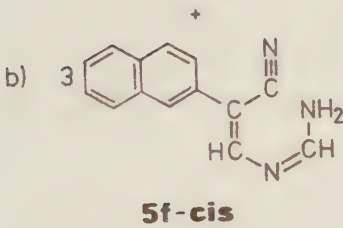
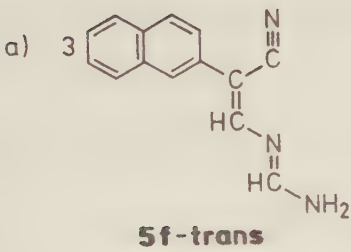
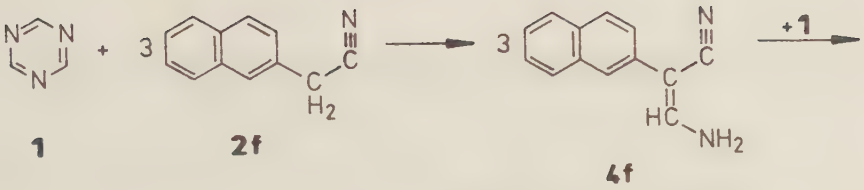


Abbildung 20: IR-Spektrum des Bis-[1-cyan-1-(2-naphthyl)-vinyl]-formamidins (35) (0.7 mg / 150 mg KBr)

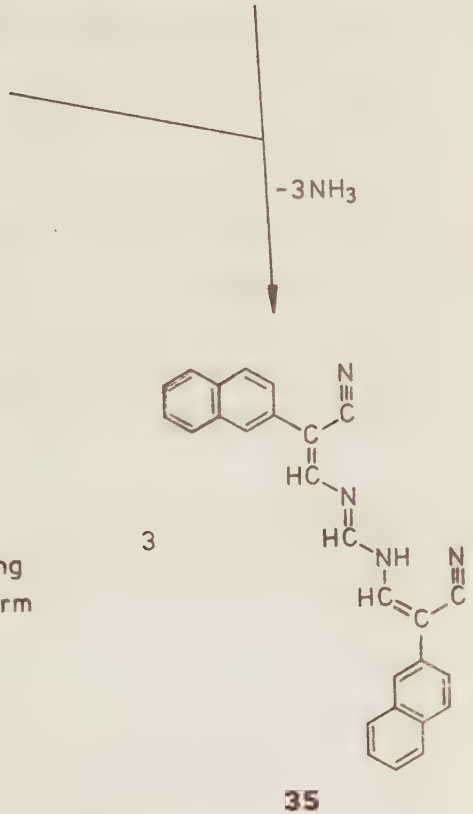
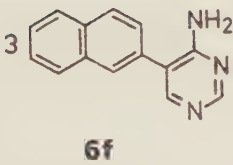
Die spektroskopischen Befunde sprechen jedoch für Struktur **35**, da, ebenso wie im ^1H -NMR-Spektrum (Abbildung 19: 11.08 ppm), auch im IR-Spektrum (Abbildung 20: 3225 cm^{-1}) eine NH-Bande auftritt. Die CH-Valenzschwingungen der Aromaten erscheinen erwartungsgemäß bei 3050 cm^{-1} . Die Nitrilgruppe absorbiert bei 2205 cm^{-1} . Die Banden bei 1620 bis 1600, 1570 und 1490 cm^{-1} sind charakteristisch für C=N- und C=C-Bindungen.

Reaktionsmechanismus (siehe Formelschema 16):

Durch Aminomethinylierung des 2-Naphthylacetonitrils (**2f**) kann das Zwischenprodukt **4f** formuliert werden. Für das durch einen weiteren Aminomethinylierungsschritt gebildete Zwischenprodukt **5f** läßt sich ein Vorliegen in cis- und trans-Form in Betracht ziehen. Die cis-Form begünstigt die Cyclisierung zum 4-Aminopyrimidintyp **6f**, während die trans-Form weiter mit **4f** unter Ammoniakabspaltung zum Bis-[1-cyan-1-(2-naphthyl)-vinyl]-formamidin (**35**) reagiert.



Cyclisierung
der cis-Form



4.3. BEI UMSETZUNG MIT o-PHENYLENDIACETONITRIL (36)

Bei der Umsetzung von o-Phenylendiacetonitril (36) mit s-Triazin (1) in Natriummethylat konnten die beiden entstandenen Reaktionsprodukte 40 und 44 aufgrund ihrer unterschiedlichen Löslichkeit gut voneinander getrennt werden. Während Verbindung 40 direkt aus dem Reaktionsgemisch durch Abfiltrieren getrennt werden konnte, kristallisierte Verbindung 44 erst nach Ansäuern der Mutterlauge aus.

Die massenspektroskopisch ermittelte Mol.-Masse von Verbindung 40, die das Nebenprodukt der Reaktion bildete, betrug 247. Durch die Elementaranalyse konnte die Summenformel $C_{14}H_9N_5$ festgelegt werden.

Im Vergleich zur Ausgangsverbindung 36 erscheint im 1H -NMR-Spektrum (Abbildung 21; in CF_3COOD) kein Signal für Methylenprotonen mehr. Der Aromat zeigt das Kopplungsmuster eines AA'BB'-Systems mit dem Zentrum bei 7.65 ppm. Die tiefere Lage der aromatischen Protonen ist bedingt durch die Aufnahme in CF_3COOD . Bei 9.05 ppm hat ein deutlich angespaltenes Singulett die Intensität von vier Protonen. Da im IR-Spektrum keine Absorption für eine Nitrilbande zu finden ist, läßt sich eine kettenförmige Verbindung ausschließen. Das Signal kann demnach nicht olefinischen, sondern muß Pyrimidinprotonen zugeordnet werden. Die Mol.-Masse für ein Bis-Aminopyrimidin läge um 17

Einheiten höher. Auch das IR-Spektrum zeigt keine Doppelabsorption für eine NH_2 -Gruppe, sondern nur ein Signal bei 3135 cm^{-1} , das für eine NH-Valenzschwingung charakteristisch ist. Somit bietet sich für Verbindung **40** die Struktur eines Benzazepins an: 3H-3-Bis-pyrimido[5,6-a][4,5-d]benzazepin.

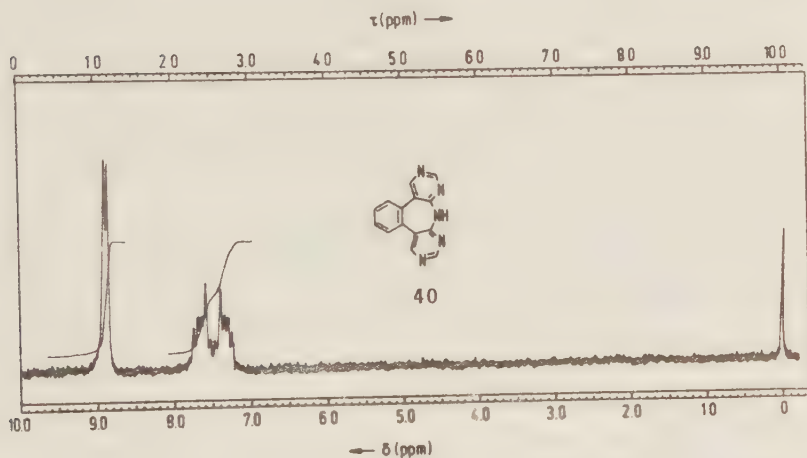
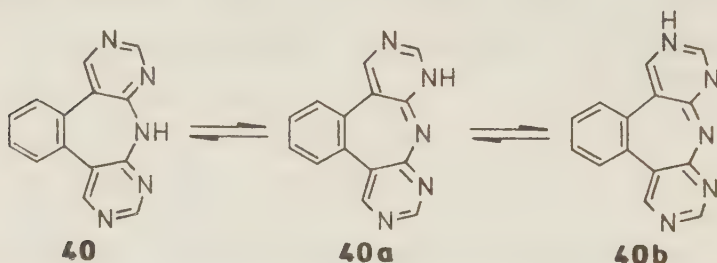


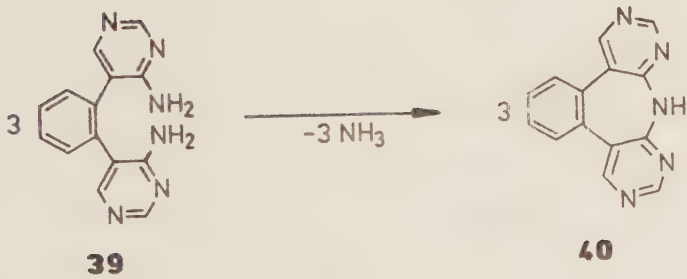
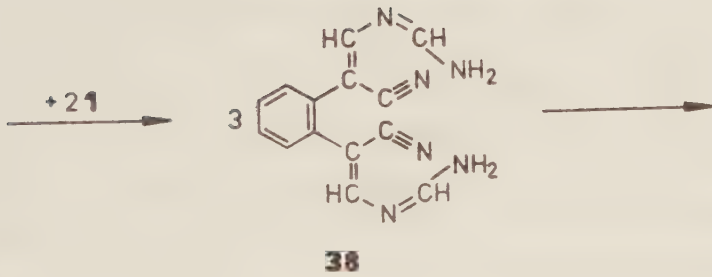
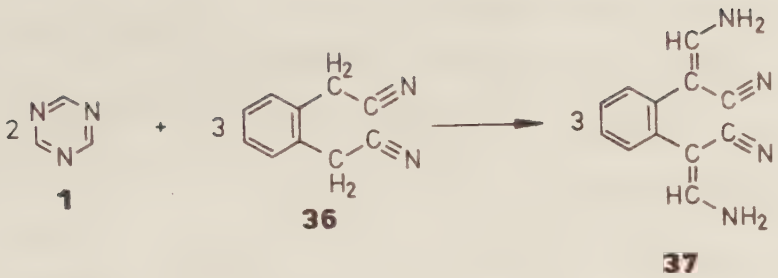
Abbildung 21: ^1H -NMR-Spektrum des 3H-3-Bis-pyrimido[5,6-a]-[4,5-d]benzazepins (**40**) in CF_3COOD (60 MHz)

Von dieser Verbindung können verschiedene tautomere Formen aufgrund alternierender Stickstoff-Kohlenstoffbindungen formuliert werden.



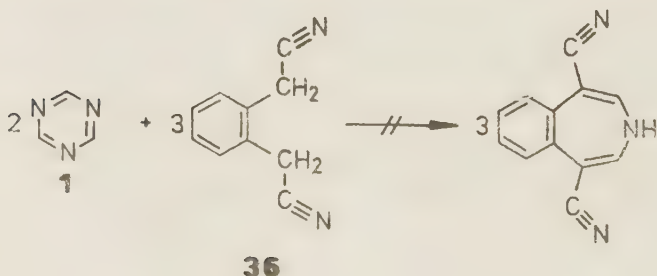
Reaktionsmechanismus (siehe Formelschema 17):

o-Phenylendiacetonitril (36) läßt sich in die Reihe der bifunktionellen Reaktionspartner eingliedern. Der Angriff des elektrophil polarisierten s-Triazins (1) erfolgt erwartungsgemäß an den beiden Carbanionen der Acetonitrilseitenketten. Über die Zwischenstufen 37 und 38 erfolgt Cyclisierung zum Bis-Aminopyrimidin 39. Aus sterischen Gründen ist die unmittelbare Nachbarschaft der Aminogruppen nicht möglich, so daß Stabilisierung unter Ammoniakabspaltung und Ausbildung eines 3H-3-Benzazepinringes erfolgt.



Als Hauptprodukt konnte Verbindung **44** in orangegelben Nadeln isoliert werden. Es wurde eine Mol.-Masse von 193 ermittelt, die um 54 unter der von Verbindung **40** lag; das entspricht $\frac{1}{2}$ mol s-Triazin (1). Die Elementaranalyse ergab eine Summenformel von $C_{12}H_7N_3$.

Da sich auch hier im 1H -NMR-Spektrum (Abbildung 22) kein Signal für Methylenprotonen zeigte, im IR-Spektrum aber bei 2190 cm^{-1} die Absorption einer Nitrilbande erschien, lag die Vermutung nahe, daß der Angriff des elektrophil polarisierten s-Triazins (1) ebenfalls an der Acetonitrilseitenkette erfolgt war. Jedoch konnte aufgrund der niedrigen Mol.-Masse keine Cyclisierung zum Aminopyrimidin formuliert werden. Es bestand jedoch die Möglichkeit, daß das Zwischenprodukt **37** sich unter Ammoniakabspaltung zum 3H-3-Benzazepin stabilisiert hatte.



Formelschema 18

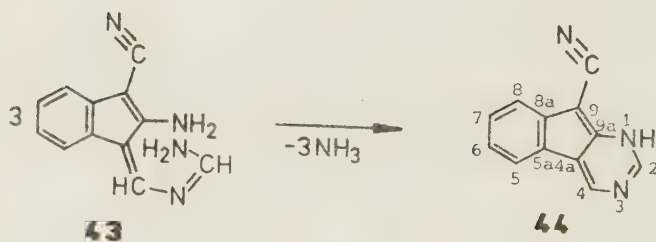
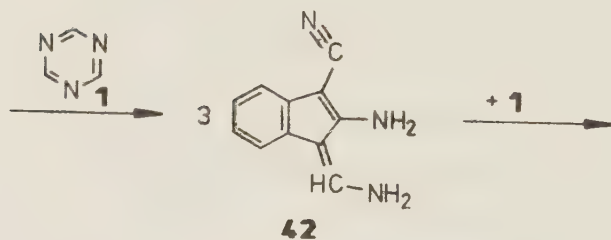
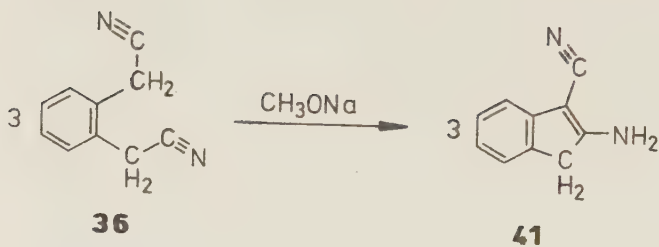
Diese Struktur, die ein symmetrisches Molekül zeigt, konnte aber durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren nicht bestätigt werden. Statt des erwarteten AA'BB'-Systems für die aromatischen Protonen erschienen sie im Verhältnis 3 : 1 bei 7.57 und 8.32 ppm. Für die Vinylprotonen war ein gemeinsames Signal zu erwarten; statt dessen zeigten sich zwei angespaltene Singuletts bei 8.73 und 9.08 ppm, die ebenfalls durch diese Struktur nicht zu erklären waren. Völlige Klarheit, daß die Verbindung eine andere Struktur besitzen mußte, brachte das ^{13}C -NMR-Spektrum (Abbildung 23), das Signale für sechs tertiäre und sechs quartäre C-Atome zeigte. Es bestand nun noch die Möglichkeit, daß das o-Phenylendiacetonitril (36) nicht sofort mit s-Triazin (1) reagierte, sondern sich erst durch eine intramolekulare THORPE-Reaktion^{40,41)} zu 2-Amino-1-cyan-inden (41) umgelagert hatte.

Reaktionsmechanismus (siehe Formelschema 19):

Durch Natriummethylat vergrößert sich die Reaktionsfähigkeit der Methylengruppe von Verbindung 41 und bietet einen geeigneten Angriffspunkt für das elektrophil. polarisierte s-Triazin (1). Unter Durchlaufen der Intermediärstufen 42 und 43 cyclisiert sich die Verbindung unter Ammoniakabspaltung zu 1H-9-Cyan-indeno[2,1-d]pyrimidin (44).

40. C.W. MOORE und J.F. THORPE, J.Chem.Soc. **93**, 165 (1908)

41. D.L. GARNAISE und S. GELBLUM, Can.J.Chem. **38**, 1639 (1960)



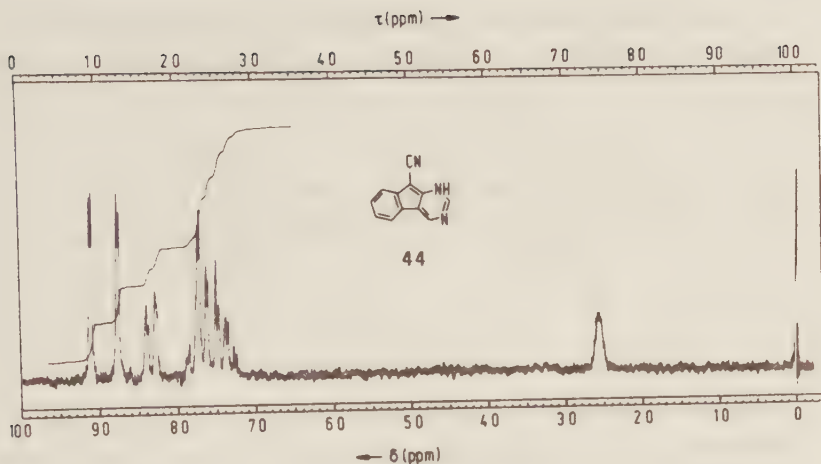
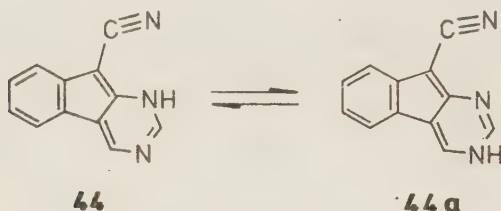


Abbildung 22: ^1H -NMR-Spektrum des 1H-9-Cyan-indeno[2,1-d]-pyrimidins (**44**) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (60 MHz)

Diese Struktur erklärt das Auftreten der Signale aromatischer Protonen bei 7.57 und 8.32 ppm im Verhältnis 3 : 1, da das Proton an C-5 durch die benachbarte Doppelbindung zusätzlich entschirmt wird und somit das Signal bei tieferem Feld erscheint. Die Pyrimidinprotonen treten mit einer meta-Kopplung von ca. 1 Hz bei 8.73 und 9.08 ppm auf.

Das Fehlen der NH-Bande im ^1H -NMR- und IR-Spektrum lässt sich durch die Möglichkeit tautomerer Formen erklären.



Eine Absorption im IR-Spektrum bei 3060 cm^{-1} deutet auf die Existenz eines Aromaten hin. Die Struktur eines Enaminonitrils ist charakterisiert durch die Lage der $\text{C}\equiv\text{N}$ -Gruppe bei 2190 cm^{-1} . Absorptionsbanden bei 1650 , 1600 und 1520 cm^{-1} sind $\text{C}=\text{C}$ - und $\text{C}=\text{N}$ -Valenzschwingungen zuzuordnen.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum (siehe *Abbildung 23*) tritt - bedingt durch die Nachbarschaft der NH-Gruppe - das Signal des quartären C-Atoms 9a bei 153.0 ppm auf. Eine Kopplungskonstante von 209 Hz lässt auf das tertiäre C-2-Atom zwischen zwei Stickstoffatomen schließen, dessen Signal bei 142.3 ppm erscheint. Ferner müsste das Signal bei 139.8 ppm dem zum Pyrimidinring gehörenden quartären C-Atom 4a zugeordnet werden. Das tertiäre C-4 erscheint bei 131.0 ppm mit einer Kopplungskonstante von 186 Hz , die typisch für ein C-Atom neben einem Stickstoffatom ist. Aufgrund der unmittelbaren Nachbarschaft einer Doppelbindung wird - wie auch schon das ^1H -NMR-Spektrum (*Abbildung 22*) zeigt - das Si-

gnal des zum Aromaten gehörenden C-5 zu tieferem Feld (127.6 ppm) verschoben. Alle weiteren tertiären und quartären aromatischen C-Atome erscheinen bei 123.5 (q), 122.0 (t), 121.0 (t), 118.0 (q) und 117.8 (q) ppm. Bei dem zur Nitrilgruppe gehörenden C-Atom dürfte es sich um das Signal bei 115.7 ppm handeln. Das etwas isoliert stehende Signal bei 77.4 ppm läßt sich dem quartären C-9 zuordnen.

Einen weiteren Strukturbeweis stellt die Isolierung des Zwischenprodukts **41**, das nach der von C.W. MOORE und J.F. THORPE beschriebenen Methode dargestellt wurde⁴¹⁾, dar. Unter Ammoniakentwicklung reagiert es mit s-Triazin (**1**) in Natriummethylat unter Bildung von **44**. Die Übereinstimmung der nach diesen Verfahren erhaltenen Substanzproben **44** wurde durch IR-Spektren bewiesen. Eine analoge Gegensynthese mit Formamid⁴²⁾ führte ebenfalls zum Ziel.

42. Manufacture de Produits Pharmaceutiques A.CHRISTIAENS
Soc.Anon., Belg. Pat. 602, 129 (31. März 1961)
[C.A. **56**, 10168 (1962)]

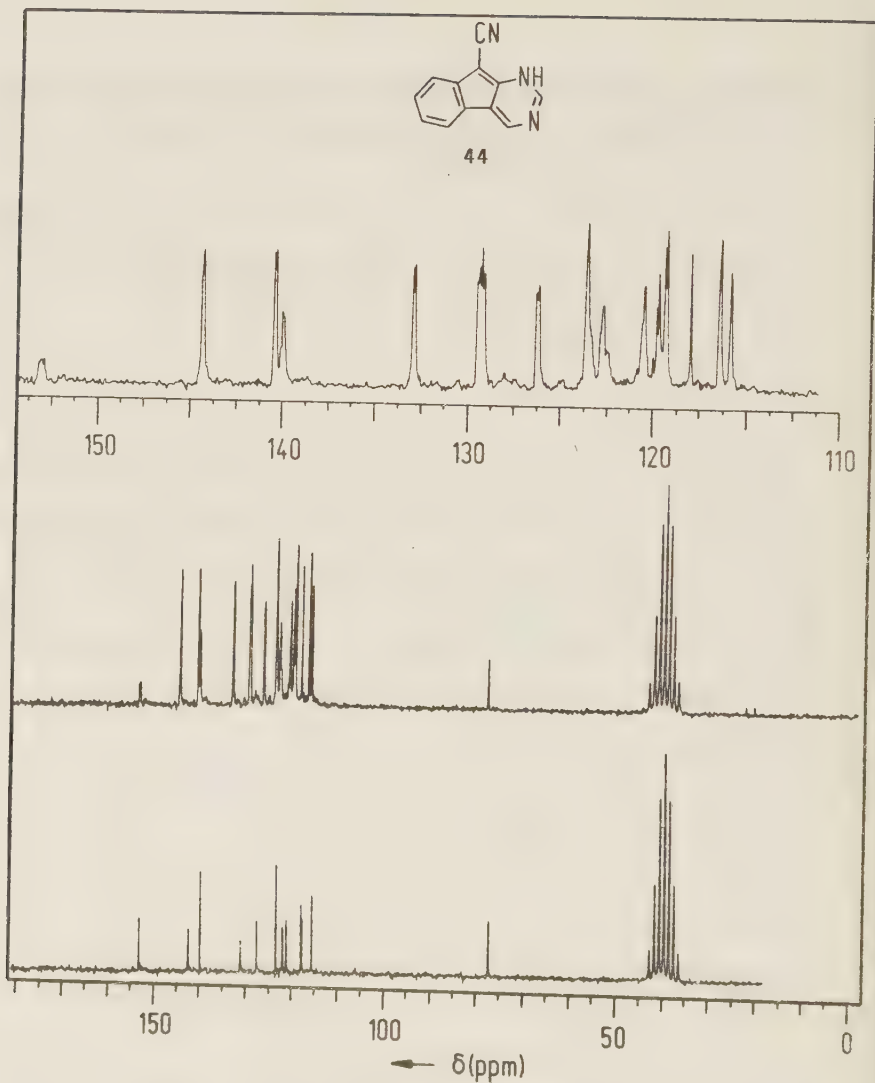


Abbildung 23: ^{13}C -NMR-Spektrum des 1H-9-Cyan-indeno[2,1-d]-pyrimidins (44) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (20 MHz)

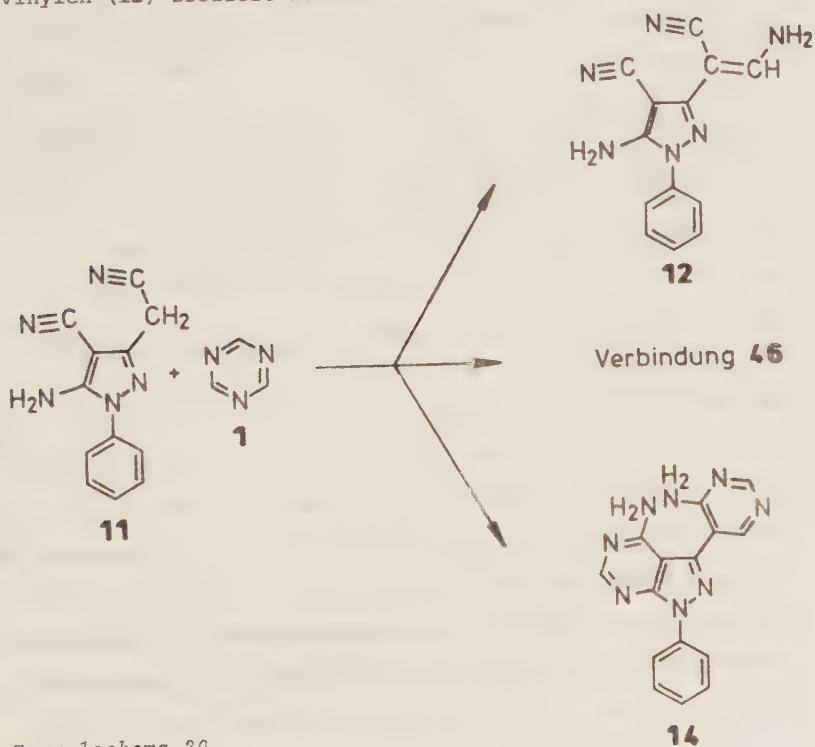
oben: Off-resonance-entkoppelt (gespreizt)

Mitte: Off-resonance-entkoppelt

unten: breitbandentkoppelt

4.4. BEI UMSETZUNG MIT 5-AMINO-4-CYAN-1-PHENYL-3-PYRAZOL- ACETONITRIL (11)

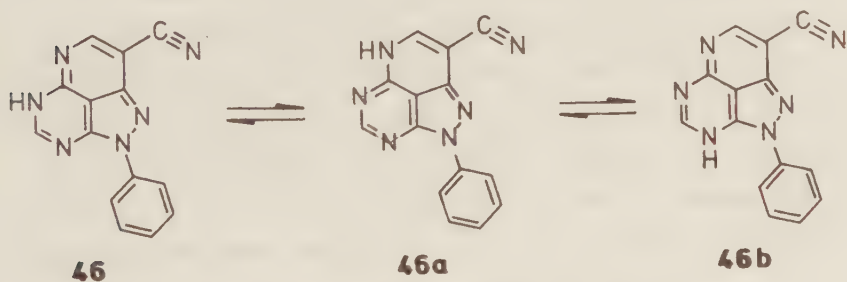
Bei einer Reaktionstemperatur von 30 °C konnten aus der Umsetzung von **11** mit s-Triazin (**1**) in Natriummethylat die Verbindungen 4-Amino-3-(4-amino-5-pyrimidyl)-1-phenyl-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin (**14**) und das als Zwischenprodukt zu bezeichnende 1-Amino-2-(5-amino-4-cyan-1-phenyl-pyrazolyl)-2-cyan-vinylen (**12**) isoliert werden.



Führte man die entsprechende Reaktion unter Rückfluß durch, ergab eine dünnschichtchromatographische Untersuchung, daß es sich bei dem Hauptprodukt um eine bisher nicht bekannte Verbindung **46** handelte. Die isolierten elfenbeinfarbenen stabförmigen Kristalle schmolzen bis 360°C nicht. Massenspektroskopisch wurde eine Mol.-Masse von 260 ermittelt. Durch die Elementaranalyse konnte die Summenformel von $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_6$ festgelegt werden. Weiteren Aufschluß über die Struktur von Verbindung **46** gab vor allem das ^1H -NMR-Spektrum (Abbildung 24). Da auch im IR-Spektrum weder Banden für Aminogruppen noch für eine Methylenkomponente zu erkennen waren, mußte der Angriff von **1** wiederum an diesen aktiven Stellen erfolgt sein. Die Lage eines Signals bei 8.58 ppm ist mit dem im ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **14** auftauchenden Singulett für ein Pyrimidinproton zwischen zwei Stickstoffatomen (8.53 ppm) identisch. Aus dem Kopplungsmuster der aromatischen meta-Protonen ragt ein Singulett bei 8.20 ppm heraus.

Eine Nitrilbande im IR-Spektrum bei 2220 cm^{-1} weist darauf hin, daß die Reaktion mit s-Triazin (**1**) nicht bis zur Cyclisierung zum Aminopyrimidin geführt hat, sondern offenbar auf der Stufe des Zwischenprodukts **12** stehengeblieben ist. Das Singulett bei 8.20 ppm könnte demnach einem olefinischen Proton zugeordnet werden. Die Protonenanzahl des ^1H -NMR-Spektrums stimmte jedoch erstaunlicherweise nicht mit der überein, die durch die Elementaranalyse unter Zuhilfenahme des Massenspektrums ermittelt worden ist.

Eine Erklärung wäre wiederum das Auftreten tautomerer Strukturen durch alternierende C=N-Bindungen, da auch im IR-Spektrum im Bereich von 3100 bis 3400 cm^{-1} keine NH-Absorptionsbande erkennbar war.



Unter Berücksichtigung all dieser Fakten ist der Verbindung die Struktur des 5H-3-Cyan-1-phenyl-pyrazolo[4,5-e]pyrido[2,3-d]pyrimidins (**46**) zugeordnet worden.

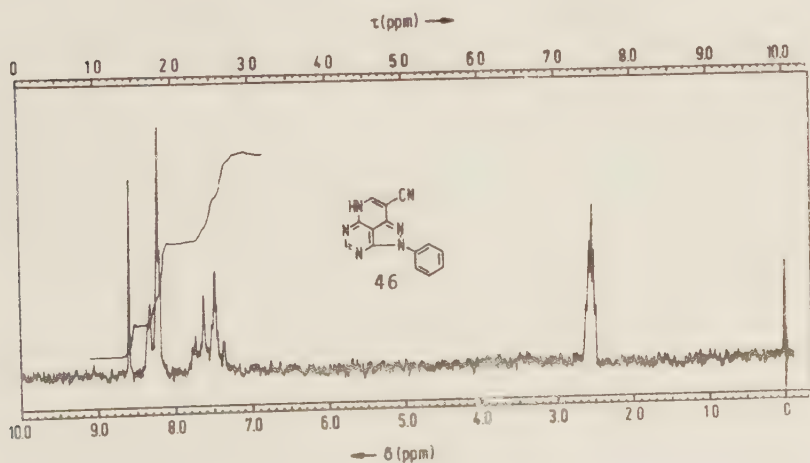
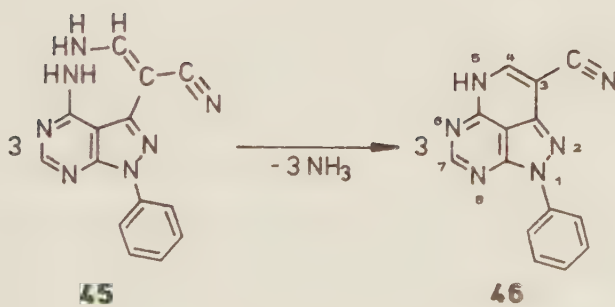
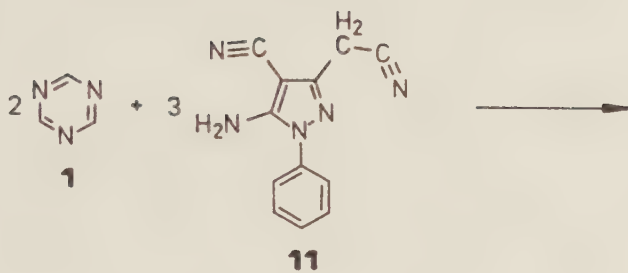


Abbildung 24: ^1H -NMR-Spektrum des 5H-3-Cyan-1-phenyl-pyrazolo[4,5-e]pyrido[2,3-d]pyrimidins (**46**) in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (60 MHz)

Reaktionsmechanismus (siehe *Formelschema 21*):

Der elektrophile Angriff des polarisierten s-Triazins (**1**) erfolgt unter Aminomethinylierung an der Aminogruppe des Pyrazolringes der Ausgangsverbindung **11**. Wie schon aus *Formelschema 3* ersichtlich, stabilisiert sich dieses Aminomethinylierungsprodukt zum Aminopyrimidin, während ein weiterer elektrophiler Angriff von **1** an der Acetonitrilseitenkette zum Zwischenprodukt **45** führt. Die unmittelbare Nachbarschaft zweier Aminogruppen begünstigt aus sterischen Gründen Ammoniakabspaltung, so daß **46** als Endprodukt aus dieser Reaktion hervorgeht.



5. ZUSAMMENFASSUNG

Im Mittelpunkt der vorliegenden Untersuchungen steht die durch Einwirkung von s-Triazin (1) auf bestimmte CH-acide Verbindungen, insbesondere substituierte Acetonitrile 2, erfolgende Aminomethinylierungsreaktion. Hierbei tritt unter Einsatz der substituierten Acetonitrile 2a-i, entsprechend dem von A. KREUTZBERGER und D. ABEL^{8,9)} beschriebenen Reaktionsmechanismus, Bildung der 4-Aminopyrimidine 6a-i ein. Mit dem Ziel der Erarbeitung optimaler Reaktionsbedingungen wurde besonderes Gewicht auf die Untersuchung des angewandten Lösungsmittel- und Katalysatorsystems gelegt.

Während sich im allgemeinen für diese Umsetzungen Pyridin als vorteilhaft erwies, konnten die Reaktionsfähigkeit der Ausgangsverbindungen und damit gleichzeitig die Ausbeuten der Endprodukte durch Umsetzungen in Natriummethylat gesteigert werden. Die Anwendung von Piperidin als Katalysator war nur bei 2-Naphthylacetonitril (2f) erforderlich; ohne den Piperidinzusatz bildete sich außer dem Hauptprodukt 6f auch eine Bis-vinylformamidinverbindung 35. Als sehr reaktionsfreudig erwies sich 2-Benzimidazolylacetonitril (2i), das als einziges untersuchtes Acetonitril selbst ohne basischen Katalysatorzusatz schon in Methanol mit s-Triazin (1) zum 4-Aminopyrimidin 6i cyclisierte. Außerdem konnte unter diesen Reaktionsbedingungen ein THORPE-ZIEGLER-Produkt 33 isoliert werden. Ferner wurde ge-

zeigt, daß die über die Nitrilgruppe zum 4-Amino-5-(2-benzimidazolyl)-pyrimidin (**6i**) oder ohne Beteiligung der Nitrilgruppe zum 1-Cyan-pyrimido[3,4-a]benzimidazol (**34**) verlaufende Cyclisierungsrichtung vom Lösungsmittel abhängig ist.

Während in der zu 4-Aminopyrimidinen führenden Umsetzung Piperidin (**15**) die Funktion eines Katalysators übernimmt, kann es jedoch auch als Reaktionspartner fungieren. So erklärt sich die Umsetzung zu Cyan-piperidino- **17** bzw. morpholino-vinylenen **18** und den HCN-Homologen Cyan-formimidoyl-piperidino- **20** und morpholino-vinylenen **21**. Bildet Piperidin (**15**) den Reaktionspartner, so läßt sich eine Tendenz zur Bildung von Cyan-formimidoyl-vinylenen **20** erkennen. Setzt man jedoch Morpholin (**16**) ein, so herrschen die Cyanvinylene **18** vor. Erst bei Senken der Reaktionstemperatur auf 30 °C erfolgt quantitative Umsetzung zu Cyan-formimidoyl-vinylenen **21**.

Daß Acetonitrile mit s-Triazin (**1**) nicht nur zu 4-Aminopyrimidinen reagieren, sondern aufgrund unmittelbarer Nachbarschaft zweier Aminogruppen von Intermediärprodukten sich unter Ammoniakabspaltung stabilisieren können, zeigen Umsetzungen von **1** mit o-Phenylendiaceetonitril (**36**) bzw. 5-Amino-4-cyan-1-phenyl-3-pyrazolacetonitril (**11**), die zu 3H-3-Bis-pyrimido[5,6-a][4,5-d]benzazepin (**40**) bzw. 5H-3-Cyan-1-phenyl-pyrazolo[4,5-e]pyrido[2,3-d]-pyrimidin (**46**) führen.

6. PRAKTISCHER TEIL

ALLGEMEINE ANGABEN

SCHMELZPUNKTE: Die Schmelzpunkte wurden mit einem LINSTRÖM-Gerät bestimmt und sind unkorrigiert angegeben.

ELEMENTARANALYSEN: Die Elementaranalysen für C, H und N wurden im Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin und für S vom Mikroanalytischen Laboratorium I. Beetz (Kronach) ausgeführt.

MASSENSPEKTREN: Die Massenspektren wurden mit einem CH-7 VARIAN MAT BREMEN aufgenommen (70 eV).

¹H-NMR-SPEKTREN: Die Aufnahme der Kernresonanzspektren erfolgte mit den VARIAN Geräten A-60 A, T-60 und XL-100 unter Verwendung von Tetramethylsilan als innerem Standard. Die chemische Verschiebung ist in ppm nach der δ -Skala angegeben.

Zur Beschreibung spektroskopischer Daten sind die folgenden Symbole verwandt worden: 1 = angespalten; 2 = austauschbar mit D₂O; 3 = austauschbar mit CF₃COOD; 4 = breit.

¹³C-NMR-SPEKTREN: Die Aufnahme erfolgte mit einem VARIAN CFT-20 Gerät bei 20 MHz.

IR-SPEKTREN: Die Infrarot-Absorptionsspektren wurden mit den PERKIN-ELMER-Spektralphotometern 237 und 421 aufgenommen.

Den Mitarbeitern der Analytischen Abteilung Fr. G. Dreke, Fr. D. Ebert, Herrn G. Grelbig, Herrn D. Grunow, Herrn K. Hilgenfeldt, Herrn K. Leitzow, Herrn J. Lindemann und Herrn R. Rosenow danke ich für die stets großzügige Unterstützung.

Herrn Dr. Roth im Institut für Organische Chemie der FU Berlin danke ich für die Aufnahme des ¹³C-NMR-Spektrums.

ALLGEMEINE VORSCHRIFT ZUR DARSTELLUNG VON 4-AMINOPYRIMIDINEN:Methode A

0.02 mol Natrium wurden in 20 ml wasserfreiem Methanol gelöst und mit 0.01 mol des entsprechenden Acetonitrils **2** und 0.01 mol s-Triazin (**1**) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Methanols wurde aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Methode B

Das unter A angegebene Reaktionsgemisch wurde 5 h bei 30 °C gerührt.

4-Amino-5-(2-thienyl)-pyrimidin (**6a**)

Die Darstellung erfolgte aus 1.23 g (0.01 mol) 2-Thienylacetonitril⁴³⁾ (**2a**) nach Methode A.

Die Ausbeute betrug 935 mg (53 % d.Th.).

Elfenbeinfarbene Nadeln; Schmp. 186 °C (Methanol)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.38 (s; H an C-2 des Pyrimidins), 8.18 (s; H an C-6 des Pyrimidins), 7.67 (m; H an C-5 des Thiophens), 7.36 (m; H an C-3 des Thiophens), 7.23 (m; H an C-4 des Thiophens), 6.82 (s_{3,4}; NH₂); J_{3,4} 3.68 Hz, J_{3,5} 1.19 Hz, J_{4,5} 5.07 Hz

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3370, 3310, 3135 (\text{NH}_2); 1640, 1575, 1545 (\text{C}=\text{N}, \text{C}=\text{C})$

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 228 (4.09), 298 \text{ nm} (3.82)$

$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{S}$

Ber. C 54.23 H 3.95 N 23.73 S 18.08 Mol.-Masse 177.2

Gef. C 54.38 H 4.16 N 23.65 S 18.23 Mol.-Masse 177 (ms)

4-Amino-5-(3-indolyl)-pyrimidin (6b)

Durch Umsetzung von 1.56 g (0.01 mol) 3-Indolylacetonitril⁴⁴⁾ (**2b**) nach Methode A wurden 1 g (48 % d.Th.) elfenbeinfarbene Plättchen vom Schmp. 290°C (Methanol) erhalten.

^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta(\text{ppm}) = 11.4 (\text{m}_3; \text{NH}), 8.39 (\text{s}; \text{H an C-2 des Pyrimidins}), 8.20 (\text{s}; \text{H an C-6 des Pyrimidins}), 7.23 (\text{m}; 5 \text{ H-Indol}), 6.4 (\text{s}_{3,4}; \text{NH}_2)$

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3390, 3320, 3190 (\text{NH}, \text{NH}_2); 1635, 1580, 1545 (\text{C}=\text{N}, \text{C}=\text{C})$

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4$

Ber. C 68.57 H 4.76 N 26.67 Mol.-Masse 210.2

Gef. C 68.34 H 5.04 N 26.71 Mol.-Masse 210 (ms)

4-Amino-5-(p-fluorphenyl)-pyrimidin (6c)

Ein Reaktionsgemisch aus 1.35 g (0.01 mol) p-Fluorbenzylcyanid⁴⁵⁾ (**2c**), 0.46 g (0.02 mol) Natrium gelöst in 20 ml was-

44. R. MAJIMA und T. HOSHINO,

Ber.Dtsch.Chem.Ges. **58**, 2042 (1925)

45. S. SAIJO, J.Pharm.Soc.Jap. **72**, 1447 (1952)

serfreiem Methanol und 0.8 g (0.01 mol) s-Triazin (**1**) wurde nach Methode A behandelt.

Die Ausbeute betrug 1.1 g (58 % d.Th.).

Farblose Nadeln; Schmp. 172 °C (Äthanol)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 8.42 (s; H an C-2 des Pyrimidins), 8.03 (s; H an C-6 des Pyrimidins), 7.42 (m; 4 H arom.), 6.63 (s_{2,4}; NH₂)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$ = 3310, 3155 (NH₂); 1630, 1565 (C=N, C=C)

C₁₀H₈FN₃

Ber. C 63.49 H 4.23 N 22.22 Mol.-Masse 189.2

Gef. C 63.48 H 4.42 N 22.09 Mol.-Masse 189 (ms)

4-Amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-pyrimidin (**6d**)

Durch Umsetzung von 1.77 g (0.01 mol) 3,4-Dimethoxyphenyl-acetonitril⁴⁶⁾ (**2d**) nach Methode A wurden 1.2 g (52 % d.Th.) farblose dicke Nadeln vom Schmp. 166 °C (Benzol) erhalten.

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 8.30 (s; H an C-2 des Pyrimidins), 7.98 (s; H an C-6 des Pyrimidins), 6.97 (s₁; 6 H arom.), 6.48 (s_{2,4}; NH₂), 3.78 (s; OCH₃)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$ = 3460, 3410 (NH₂); 2830 (OCH₃); 1620, 1580, 1500 (C=N, C=C)

C₁₂H₁₃N₃O₂

Ber. C 62.40 H 5.63 N 18.19 Mol.-Masse 231.3

Gef. C 62.38 H 5.63 N 18.18 Mol.-Masse 231 (ms)

46. A. KAUFMANN und H. MÜLLER,

Ber.Dtsch.Chem.Ges. **51**, 127 (1918)

4-Amino-5-(4-biphenyl)-pyrimidin (6e)

Die Darstellung erfolgte nach Methode A aus 1.93 g (0.01 mol) 4-Biphenylacetonitril⁴⁷⁾ (2e).

Die Ausbeute betrug 1.04 g (42 % d.Th.).

Farblose schillernde Plättchen; Schmp. 246 - 248 °C (Methanol)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.36 (s; H an C-2 des Pyrimidins), 8.04 (s; H an C-6 des Pyrimidins), 7.62 (m; 9 H aromat.), 6.6 (s_{3,4}; NH₂)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3300, 3165 (NH₂); 1640, 1580, 1480 (C=N, C=C)

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 240 (4.27), 269 nm (4.26)

C₁₆H₁₃N₃

Ber. C 77.73 H 5.26 N 17.01 Mol.-Masse 247.3

Gef. C 77.62 H 5.47 N 16.93 Mol.-Masse 247 (ms)

4-Amino-5-(2-naphthyl)-pyrimidin (6f)

1.67 g (0.01 mol) 2-Naphthylacetonitril⁴⁸⁾ (2f) mit Piperidin als Katalysator wurden nach Methode A umgesetzt.

Die Ausbeute betrug 970 mg (44 % d.Th.).

Hellgelbe Nadeln; Schmp. 185 °C (Methanol)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.43 (s; H an C-2 des Pyrimidins), 8.13 bis 7.57 (m; H an C-6 des Pyrimidins und 7 H aromat.), 6.7 (s_{2,4}; NH₂)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3435, 3180, 3125 (NH₂); 1625, 1550 (C=N, C=C)

47. S.P. BIRKELAND, G.H. DAUB, F.N. HAYES und D.G. OTT, J.Org.Chem. **26**, 2662 (1961)

48. O. BLANK, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **29**, 2373 (1896)



Ber. C 76.02 H 4.98 N 19.00 Mol.-Masse 221.3

Gef. C 76.04 H 5.01 N 19.22 Mol.-Masse 221 (ms)

4-Amino-5-(1-cyclopentenyl)-pyrimidin (6g)

Die Verbindung entstand aus 1.07 g (0.01 mol) Cyclopentenyl-acetonitril⁴⁹⁾ (2g) durch Behandlung nach Methode A.

Die Ausbeute betrug 210 mg (13 % d.Th.).

Elfenbeinfarbene Nadeln; Schmp. 170 °C (Toluol)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ(ppm) = 8.47 (s; H an C-2 des Pyrimidins), 8.20 (s; H an C-6 des Pyrimidins), 6.13 (m; =CH-Cyclopenten), 5.50 (s_{2,4}; NH₂), 2.67 (m; 2 CH₂), 2.10 (m; CH₂)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$ = 3305, 3165 (NH₂); 2955, 2835 (CH₂); 1635, 1565, 1540 (C=N, C=C)



Ber. C 67.08 H 6.83 N 26.09 Mol.-Masse 161.2

Gef. C 67.21 H 7.11 N 26.12 Mol.-Masse 161 (ms)

2-Amino-1-cyan-1-(1-cyclopentenyl)-vinylen (4g)

Aus dem bei Verbindung 6g beschriebenen Reaktionsgemisch ließ sich durch fraktionierte Kristallisation Verbindung 4g isolieren.

Die Ausbeute betrug 310 mg (23 % d.Th.).

Elfenbeinfarbene Nadeln; Schmp. 96 °C (Toluol)

49. V.J. HARDING und W.N. HAWORTH,
J.Chem.Soc. **97**, 493 (1910)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 8.30$ (s_1 ; $=\text{CH-}$), 6.72 (s_1 ; $=\text{CH-Cyclopenten}$), 4.5 (m_2 ; NH_2), 2.95 (t_1 ; 2 CH_2), 2.13 (m ; CH_2)

IR-Spektrum (CHCl_3): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3480, 3385$ (NH_2); 2950 (CH_2);
 $-$ ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1610 (NH_2 -Deform.); 1560 ($\text{C}=\text{C}$)

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2$

Ber. C 71.64 H 7.46 N 20.90 Mol.-Masse 134.2

Gef. C 71.89 H 7.70 N 20.92 Mol.-Masse 134 (ms)

4-Amino-5-(1-cyclohexenyl)-pyrimidin (6h)

Die Darstellung erfolgte aus 1.35 g (0.01 mol) 1-Cyclohexenyl-acetonitril⁵⁰⁾ (2h) nach Methode A. Das Reaktionsgemisch wurde nach Ansäuern mit $6 \text{ N H}_2\text{SO}_4$ nach STAS-OTTO mit organischen Lösungsmitteln ausgeschüttelt. In der Weinsäurefraktion fiel eine braune sirupöse Masse an, die durch Umkristallisation gereinigt wurde.

Die Ausbeute betrug 105 mg ($6 \text{ \% d.Th.}$).

Farblose Nadeln; Schmp. 162°C (Ligroin)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 8.47$ (s ; H an C-2 des Pyrimidins), 8.05 (s ; H an C-6 des Pyrimidins), 5.91 (m ; $=\text{CH-Cyclohexen}$), 5.52 (m_2 ; NH_2), 2.23 (m ; 2 CH_2), 1.75 (m ; 2 CH_2)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3290, 130$ (NH_2); 2925 (CH_2);
 $1620, 1560, 1535$ ($\text{C}=\text{N}, \text{C}=\text{C}$)

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3$

Ber. C 68.57 H 7.43 N 24.00 Mol.-Masse 175.2

Gef. C 68.32 H 7.52 N 24.18 Mol.-Masse 175 (ms)

50. V.J. HARDING, W.N. HAWORTH und W.N. PERKIN, Jr.,
 J.Chem.Soc. **93**, 1959 (1908)

2-Amino-1-cyan-1-(1-cyclohexenyl)-vinylen (4h)

Die nach Abtrennung von **6h** zurückbleibende wäßrige Phase wurde mit 6 N NaOH alkalisiert und ebenfalls mit organischen Lösungsmitteln ausgeschüttelt.

Die Ausbeute betrug 580 mg (39 % d.Th.).

Farblose Nadeln; Schmp. 67 °C (Ligroin)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ(ppm) = 7.80 (s₁; =CH-), 6.23 (s₁; =CH-Cyclohexen), 4.23 (m₂; NH₂), 2.64 (m; 2 CH₂), 1.74 (m; 2 CH₂)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$ = 3410, 3285, 3135 (NH₂); 2920 (CH₂); - (C≡N); 1625, 1600 (NH₂-Deform.); 1535 (C=C)

UV-Spektrum (Cyclohexan): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 236 (4.04), 296 nm (3.53)

C₉H₁₂N₂

Ber. C 72.97 H 8.11 N 18.92 Mol.-Masse 148.2

Gef. C 72.67 H 8.15 N 18.91 Mol.-Masse 148 (ms)

4-Amino-5-(2-benzimidazolyl)-pyrimidin (6i)

Durch Umsetzung von 1.57 g (0.01 mol) 2-Benzimidazolylacetonitril⁵¹⁾ (**2i**) nach Methode A wurden 610 mg (29 % d.Th.) in elfenbeinfarbenen Nadeln vom Zers.-P. 352 °C (Eisessig) erhalten.

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 13.0 (m₃; NH), 9.02 (s; H an C-2 des Pyrimidins), 8.52 (s; H an C-6 des Pyrimidins), 9.2 bis 8.2 (breit₃; NH₂), 7.80 bis 7.17 (m; 4 H-Benzimidazol)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$ = 3270 (NH, NH₂); 1640, 1590, 1535 (C=N, C=C)

51. R.A.B. COPELAND und A.R. DAY, J.Am.Chem.Soc. **65**, 1072 (1943)

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 251 (4.03), 284 (3.89), 329 \text{ nm} (4.28)$

$C_{11}H_9N_5$

Ber. C 62.56 H 4.26 N 33.17 Mol.-Masse 211.2

Gef. C 62.31 H 4.38 N 33.32 Mol.-Masse 211 (ms)

2-Amino-1-(2-benzimidazolyl)-1-cyan-vinylen (4i)

Bei der Herstellung von Verbindung **6i** fiel in geringer Menge auch Verbindung **4i** an. Um die Ausbeute zu erhöhen, wurden 1.57 g (0.01 mol) 2-Benzimidazolylacetonitril (**2i**) nach Methode B behandelt.

Die Ausbeute betrug 350 mg (19 % d.Th.).

Elfenbeinfarbene Nadeln; Zers.-P. 221°C (Methanol)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta(\text{ppm}) = 12.13 (s_{2,4}; \text{NH}), 7.83 (s; =\text{CH-}), 7.83 \text{ bis } 7.0 (m_2; 4 \text{ H-Benzimidazol und } \text{NH}_2)$

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3200 (\text{NH}_2, \text{NH}); 2210 (\text{C}\equiv\text{N}); 1630, 1510 (\text{C}=\text{N}, \text{C}=\text{C})$

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 255 (4.09), 316 \text{ nm} (4.39)$

$C_{10}H_8N_4$

Ber. C 65.22 H 4.35 N 30.43 Mol.-Masse 184.2

Gef. C 65.02 H 4.54 N 30.66 Mol.-Masse 184 (ms)

4,4'-Diamino-5,5'-bis-(p-phenylen)-pyrimidin (10)

Ein Reaktionsgemisch aus 1.56 g (0.01 mol) p-Phenylendiäcetonitril⁵²⁾ (**7**), 0.92 g (0.04 mol) Natrium, gelöst in 30 ml was-

52. A.F. TITLEY, J.Chem.Soc. **1926**, 508

serfreiem Methanol, und 1.6 g (0.02 mol) s-Triazin (1) wurde nach Methode A behandelt.

Die Ausbeute betrug 1.8 g (68 % d.Th.).

Elfenbeinfarbene Kristalle; Zers.-P. 370 °C (Eisessig)

¹H-NMR-Spektrum (CF₃COOD): δ(ppm) = 8.88 (s₁; 2 H an C-2 der Pyrimidine), 8.28 (s₁; 2 H an C-6 der Pyrimidine), 7.83 (s₁; 4 H arom.)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$ = 3330, 3180 (NH₂); 1645, 1580, 1545 (C=N, C=C)

C₁₄H₁₂N₆

Ber. C 63.60 H 4.55 N 31.78 Mol.-Masse 264.3

Gef. C 63.51 H 4.65 N 31.86 Mol.-Masse 264 (ms)

4-Amino-3-(4-amino-5-pyrimidyl)-1-phenyl-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin (14)

Eine Lösung von 0.92 g (0.04 mol) Natrium in 30 ml wasserfreiem Methanol wurde mit 2.23 g (0.01 mol) 5-Amino-4-cyan-1-phenyl-3-pyrazolacetonitril⁵³⁾ (11) und 1.6 g (0.02 mol) s-Triazin (1) versetzt und nach Methode B behandelt. Während der Reaktionszeit setzten sich gelbe Kristalle am Kolbenrand ab, die anschließend abgesaugt wurden. Die Mutterlauge wurde bis zur Trockne eingedampft und mit Aceton extrahiert. Der acetonunlösliche Teil und die abgesaugten Kristalle wurden durch Umkristallisation gereinigt.

53. R.A. CARBONI, D.D. COFFMAN und E.G. HOWARD,
J.Am.Chem.Soc. **80**, 2838 (1958)

Die Ausbeute betrug 850 mg (28 % d.Th.).

Hellgelbe Kristalle; Schmp. 258 °C (Methanol)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 8.53 (s; H an C-6 des Pyrimidins), 8.45 bis 8.20 (m; H an C-2 und C-6 des Pyrimidin-substituenten und meta-Protonen von C₆H₅), 7.55 (m; ortho-Protonen von C₆H₅), 7.1 (s_{2,4}; 2 NH₂)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$ = 3415, 3290 (NH₂); 1625, 1570, 1540 (C=N, C=C)

C₁₅H₁₂N₃

Ber. C 59.21 H 3.95 N 36.84 Mol.-Masse 304.3

Gef. C 59.00 H 4.09 N 36.59 Mol.-Masse 304 (ms)

2-Amino-1-(5-amino-4-cyan-1-phenyl-pyrazolyl)-1-cyan-vinylen (12)

Der acetonlösliche Teil aus der Darstellung von Verbindung 14 wurde aus Eisessig umkristallisiert.

Die Ausbeute betrug 450 mg (18 % d.Th.).

Farblose Nadeln; Zers.-P. 296 °C (Eisessig)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 7.97 (s; =CH-), 7.8 bis 7.2 (m₂; 5 H aromat. und NH₂), 6.8 (s_{2,4}; NH₂ am Pyrazolring)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$ = 3400 (NH₂); 2200 (C≡N); 1615, 1575, 1545 (C=N, C=C, NH₂-Deform.)

C₁₃H₁₀N₆

Ber. C 62.40 H 4.00 N 33.60 Mol.-Masse 250.3

Gef. C 62.53 H 4.21 N 33.43 Mol.-Masse 250 (ms)

ALLGEMEINE VORSCHRIFT ZUR DARSTELLUNG VON 1-CYAN- UND
1-CYAN-2-FORMIMIDOYL-VINYLENEN

Methode C

0.01 mol des entsprechenden Acetonitrils **2** wurde in 20 ml wasserfreiem Piperidin (**15**) bzw. Morpholin (**16**) gelöst und mit 0.01 mol s-Triazin (**1**) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen sekundären Amins wurde aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Methode D

Das unter C angegebene Reaktionsgemisch wurde 8 h bei 30 °C gerührt.

1-(4-Biphenyllyl)-1-cyan-2-piperidino-vinylen (**17e**)

Die Darstellung erfolgte aus 1.93 g (0.01 mol) 4-Biphenyllyl-acetonitril⁴⁷⁾ (**2e**) nach Methode C.

Die Ausbeute betrug 1.6 g (55.6 % d.Th.).

Gelbe Nadeln; Schmp. 148 - 149 °C (Äthanol)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 7.8 bis 7.2 (m; =CH- und 9 H arom.), 3.67 (s₄; 4 H-Piperidin), 1.62 (s₄; 6 H-Piperidin)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 2935, 2850 (\text{CH}_2); 2170 (\text{C}\equiv\text{N}); 1605, 1595, 1585, 1550, 1470 (\text{C}=\text{C})$

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 264 (3.99), 339 \text{ nm} (4.42)$

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2$

Ber. C 83.33 H 6.94 N 9.72 Mol.-Masse 288.4

Gef. C 83.09 H 6.98 N 9.96 Mol.-Masse 288 (ms)

1-Cyan-1-(2-naphthyl)-2-piperidino-vinylen (17f)

Zur Darstellung wurden analog **17e** nach Methode C 1.67 g (0.01 mol) 2-Naphthylacetonitril⁴⁸⁾ (**2f**) eingesetzt.

Die Ausbeute betrug 1.6 g (61 % d.Th.).

Hellgelbe Nadeln; Schmp. 125 °C (Äthanol)

¹H-NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta(\text{ppm}) = 8.0 \text{ bis } 7.35 (\text{m}; =\text{CH- und } 7 \text{ H arom.}), 3.73 (\text{s}_4; 4 \text{ H-Piperidin}), 1.67 (\text{s}_4; 6 \text{ H-Piperidin})$

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 2930, 2850 (\text{CH}_2); 2180 (\text{C}\equiv\text{N}); 1600 (\text{C}=\text{C})$

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 214 (4.56), 263 (4.18), 324 \text{ nm} (4.36)$

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2$

Ber. C 82.44 H 6.87 N 10.69 Mol.-Masse 262.4

Gef. C 82.21 H 7.08 N 10.90 Mol.-Masse 262 (ms)

1-(2-Benzimidazolyl)-1-cyan-2-piperidino-vinylen (17i)

Die Verbindung **17i** entstand aus 1.57 g (0.01 mol) 2-Benzimidazolylacetonitril⁵¹⁾ (**2i**) durch Behandlung nach Methode C.

Die Ausbeute betrug 1.35 g (54 % d.Th.).

Feine elfenbeinfarbene Nadeln; Schmp. 261 °C (Äthanol)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): $\delta(\text{ppm}) = 11.92$ (m₃; NH), 7.88 (s; =CH-), 7.52 bis 6.97 (m; 4 H-Benzimidazol), 3.75 (s₄; 4 H-Piperidin), 1.67 (s₄; 6 H-Piperidin)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 2950, 2850$ (CH₂); 2195 (C≡N); 1625, 1605, 1530 (C=N, C=C)

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 211$ (4.36), 264 (3.96), 325 nm (4.47)

C₁₅H₁₆N₄

Ber. C 71.40 H 5.95 N 22.20 Mol.-Masse 252.3

Gef. C 71.19 H 6.10 N 22.14 Mol.-Masse 252 (ms)

1-Cyan-2-morpholino-1-(2-thienyl)-vinylen (18a)

Die Umsetzung von 1.23 g (0.01 mol) 2-Thienylacetonitril⁽⁴³⁾ (2a) erfolgte nach Methode C.

Die Ausbeute betrug 400 mg (18.2 % d.Th.).

Elfenbeinfarbene Nadeln; Schmp. 85 °C (Isopropanol)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): $\delta(\text{ppm}) = 7.33$ bis 7.13 (m; =CH- und 1 H an C-5 des Thiophens), 6.92 (m; H an C-3 und C-4 des Thiophens), 3.64 (s; 8 H-Morpholin)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 2960, 2915, 2855$ (CH₂); 2175 (C≡N); 1600 (C=C)

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 235$ (4.29), 323 nm (4.50)

C₁₁H₁₂N₂OS

Ber. C 60.00 H 5.45 N 12.73 S 14.54 Mol.-Masse 220.3

Gef. C 60.00 H 5.65 N 12.85 S 14.62 Mol.-Masse 220 (ms)

1-(4-Biphenyl)-1-cyan-2-morpholino-vinylen (18e)

Die Darstellung erfolgte aus 1.93 g (0.01 mol) 4-Biphenyl-acetonitril⁴⁷⁾ (2e) nach Methode C.

Die Ausbeute betrug 2.2 g (75.8 % d.Th.).

Elfenbeinfarbene Nadeln; Schmp. 187 °C (Äthanol)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.78 bis 7.28 (m; =CH- und 9 H aromat.), 3.72 (s; 8 H-Morpholin)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2955, 2920, 2900, 2855 (CH₂); 2175 (C≡N); 1605, 1595, 1585, 1475 (C=C)

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\max}(\log \epsilon)$ = 267 (4.03), 328 nm (4.42)

C₁₉H₁₈N₂O

Ber. C 78.62 H 6.20 N 9.65 Mol.-Masse 290.4

Gef. C 78.45 H 6.31 N 9.52 Mol.-Masse 290 (ms)

1-Cyan-2-morpholino-1-(2-naphthyl)-vinylen (18f)

1.67 g (0.01 mol) 2-Naphthylacetonitril⁴⁸⁾ (2f) wurden nach Methode C umgesetzt.

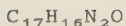
Die Ausbeute betrug 1.8 g (68.2 % d.Th.).

Hellgelbe Nadeln; Schmp. 172 °C (Äthanol)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.96 bis 7.31 (m; =CH- und 7 H aromat.), 3.73 (s; 8 H-Morpholin)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2965, 2920, 2850 (CH₂); 2180 (C≡N); 1600 (C=C)

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\max}(\log \epsilon)$ = 213 (4.57), 260 (4.22), 320 nm (4.38)



Ber. C 77.27 H 6.06 N 10.61 Mol.-Masse 264.3

Gef. C 77.07 H 6.25 N 10.77 Mol.-Masse 264 (ms)

1-(2-Benzimidazolyl)-1-cyan-2-morpholino-vinylen (18i)

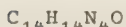
Zur Darstellung wurden analog Verbindung **18f** 1.57 g (0.01 mol) 2-Benzimidazolylacetonitril⁵¹⁾ (**2i**) nach Methode C eingesetzt. Die Ausbeute betrug 1.5 g (59 % d.Th.).

Elfenbeinfarbene Nadeln; Schmp. 259 °C (Methanol)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 7.98 (s; =CH-), 7.50 bis 6.97 (m; 4 H-Benzimidazol), 3.75 (s; 8 H-Morpholin)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$ = 3240 (NH); 2960, 2920, 2850 (CH₂); 2205 (C≡N); 1625, 1605, 1525 (C=N, C=C)

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 211 (4.48), 264 (4.32), 324 nm (4.47)



Ber. C 66.14 H 5.51 N 22.05 Mol.-Masse 254.3

Gef. C 65.95 H 5.41 N 22.15 Mol.-Masse 254 (ms)

1-Benzoyl-1-cyan-2-morpholino-vinylen (18j)

1.45 g (0.01 mol) Benzoylacetonitril⁵⁴⁾ (**2j**) wurden in 10 ml wasserfreiem Methanol gelöst und nach Methode C umgesetzt.

Die Ausbeute betrug 780 mg (32.2 % d.Th.).

Gelbe Nadeln; Schmp. 150 °C (Äthanol)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 7.97 (s; =CH-), 7.59 (m; 5 H arom.), 3.92 (m; 8 H-Morpholin)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 2980, 2920, 2865 (\text{CH}_2); 2180 (\text{C}\equiv\text{N}); 1650 (\text{C}=\text{O}); 1575, 1560 (\text{C}=\text{C})$

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 242 (4.02), 312 \text{ nm} (4.27)$

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$

Ber. C 69.42 H 5.78 N 11.57 Mol.-Masse 242.3

Gef. C 69.51 H 5.98 N 11.57 Mol.-Masse 242 (ms)

1-Cyan-2-piperidinoformimidoyl-1-(2-thienyl)-vinylen (20a)

Die Darstellung erfolgte aus 1.23 g (0.01 mol) 2-Thienylacetonitril⁴³⁾ (2a) nach Methode C.

Die Ausbeute betrug 650 mg (26.5 % d.Th.).

Goldfarbene Plättchen; Schmp. 137 °C (Äthanol)

¹H-NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta(\text{ppm}) = 8.1 (\text{s}; -\text{N}=\text{CH}-), 7.6 (\text{s}; =\text{CH}-), 7.43 (\text{m}; \text{H an C-5 des Thiophens}), 7.08 (\text{m}; \text{H an C-3 und C-4 des Thiophens}), 3.85 (\text{m}; 2 \text{ H-Piperidin}), 3.5 (\text{m}; 2 \text{ H-Piperidin}), 1.65 (\text{s}_4; 6 \text{ H-Piperidin})$

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 2935, 2850 (\text{CH}_2); 2190 (\text{C}\equiv\text{N}); 1625, 1540 (\text{C}=\text{N}, \text{C}=\text{C})$

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 246 (4.29), 351 \text{ nm} (4.50)$

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$

Ber. C 63.66 H 6.13 N 17.15 S 13.06 Mol.-Masse 245.3

Gef. C 63.58 H 6.17 N 16.98 S 13.04 Mol.-Masse 245 (ms)

1-Cyan-1-(4-fluorphenyl)-2-piperidinoformimidoyl-vinylen (20c)

Die Verbindung 20c entstand aus 1.35 g (0.01 mol) p-Fluorbenzylcyanid⁴⁵⁾ (2c) durch Behandlung nach Methode C.

Die Ausbeute betrug 900 mg (35 % d.Th.).

Gelbe Nadeln; Schmp. 157 °C (Äthanol)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ(ppm) = 8.22 bis 6.87 (m; -N=CH-, =CH- und 4 H arom.), 3.77 (m; 2 H-Piperidin), 3.37 (m; 2 H-Piperidin), 1.64 (s₄; 6 H-Piperidin)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2935, 2850 (CH₂); 2190 (C≡N); 1620, 1555 bis 1540, 1500 (C=N, C=C)

UV-Spektrum (Methanol): λ_{max}(log ε) = 231 (4.06), 336 nm (4.53)

C₁₅H₁₆FN₃

Ber. C 70.04 H 6.23 N 16.34 Mol.-Masse 257.3

Gef. C 70.09 H 6.27 N 16.21 Mol.-Masse 257 (ms)

1-(4-Biphenyl)-1-cyan-2-piperidinoformimidoyl-vinylen (20e)

Durch Umsetzung von 1.93 g (0.01 mol) 4-Biphenylacetonitril⁴⁷⁾ (2e) nach Methode D wurden 1.23 g (39 % d.Th.) hellgelbe Nadeln vom Schmp. 210 °C (Äthanol) erhalten.

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 8.16 bis 7.27 (m; -N=CH-, =CH-, 9 H arom.), 3.73 (m; 2 H-Piperidin), 3.48 (m; 2 H-Piperidin), 1.64 (s₄; 6 H-Piperidin)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2930, 2850 (CH₂); 2190 (C≡N); 1620, 1545, 1520 (C=N, C=C)

UV-Spektrum (Methanol): λ_{max}(log ε) = 262 (4.21), 354 nm (4.64)

C₂₁H₂₁N₃

Ber. C 80.00 H 6.67 N 13.33 Mol.-Masse 315.4

Gef. C 79.80 H 6.74 N 13.36 Mol.-Masse 315 (ms)

1-Cyan-1-(2-naphthyl)-2-piperidinoformimidoyl-vinylen (20f)

Zur Darstellung wurden analog **20e** nach Methode D 1.67 g (0.01 mol) 2-Naphthylacetonitril⁴⁸⁾ (**2f**) eingesetzt.

Die Ausbeute betrug 2.1 g (72.8 % d.Th.).

Hellgelbe Nadeln; Schmp. 193 °C (Äthanol)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.25 (s; -N=CH-), 8.12 (s; =CH-), 7.66 (m; 7 H arom.), 3.72 (m; 2 H-Piperidin), 3.43 (m; 2 H-Piperidin), 1.62 (s₄; 6 H-Piperidin)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2940, 2855 (CH₂); 2200 (C≡N); 1620, 1585, 1540 (C=N, C=C)

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 213 (4.60), 233 (4.37), 282 (4.12), 294 (4.21), 343 nm (4.54)

C₁₉H₁₉N₃

Ber. C 78.89 H 6.57 N 14.53 Mol.-Masse 289.4

Gef. C 78.70 H 6.64 N 14.55 Mol.-Masse 289 (ms)

1-Benzoyl-1-cyan-2-piperidinoformimidoyl-vinylen (20j)

Die Darstellung erfolgte aus 1.45 g (0.01 mol) Benzoylacetonitril⁵⁴⁾ (**2j**) nach Methode C.

Die Ausbeute betrug 440 mg (16.5 % d.Th.).

Hellgelbe Würfel; Schmp. 118 °C (Äthanol)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.02 (s; -N=CH-), 8.03 (s; =CH-), 7.45 (s₁; 5 H arom.), 3.69 (m; 4 H-Piperidin), 1.63 (s₄; 6 H-Piperidin)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3050 (Aromat.); 2940, 2850 (CH₂); 2200 (C≡N); 1595 bis 1575 (C=O, C=N, C=C); 1500 (C=C)

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 273 (4.31), 394 \text{ nm} (4.23)$

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$

Ber. C 71.91 H 6.37 N 15.73 Mol.-Masse 267.3

Gef. C 72.15 H 6.49 N 15.52 Mol.-Masse 267 (ms)

1-Cyan-2-morpholinoformimidoyl-1-(2-thienyl)-vinylen (21a)

Eine aus 1.23 g (0.01 mol) 2-Thienylacetonitril⁴³⁾ (2a), 20 ml wasserfreiem Morpholin (16) und 0.8 g (0.01 mol) s-Triazin (1) bestehende Lösung wurde nach Methode D behandelt.

Die Ausbeute betrug 710 mg (28.7 % d.Th.).

Elfenbeinfarbene dicke Nadeln; Schmp. 132 °C (Isopropanol)

¹H-NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta(\text{ppm}) = 8.16 (\text{s}; -\text{N}=\text{CH}-)$, 7.9 (s; $=\text{CH}-$), 7.33 (m; H an C-5 des Thiophens), 7.05 (m; H an C-3 und C-4 des Thiophens), 3.62 (m; 8 H-Morpholin)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 2960, 2915, 2850 (\text{CH}_2); 2205 (\text{C}\equiv\text{N}); 1625, 1555 (\text{C}=\text{N}, \text{C}=\text{C})$

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 247 (4.19), 350 \text{ nm} (4.48)$

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$

Ber. C 58.30 H 5.28 N 17.01 S 12.93 Mol.-Masse 247.3

Gef. C 58.34 H 5.33 N 16.75 S 12.74 Mol.-Masse 247 (ms)

1-Cyan-1-(4-fluorphenyl)-2-morpholinoformimidoyl-vinylen (21c)

Die Darstellung erfolgte aus 1.35 g (0.01 mol) p-Fluorbenzylcyanid⁴⁵⁾ (2c) nach Methode C. Die Substanz wurde mit Äther ausgefällt und anschließend durch Umkristallisation gereinigt.

Die Ausbeute betrug 1.0 g (38.6 % d.Th.).

Hellgelbe Nadeln; Schmp. 125 °C (Äthanol)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ(ppm) = 8.2 bis 6.92 (m; -N=CH-, =CH- und 4 H arom.), 3.8 (m; 6 H-Morpholin), 3.5 (m; 2 H-Morpholin)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2965, 2900, 2855 (CH₂); 2190 (C≡N); 1620, 1540, 1495 (C=N, C=C)

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\max}$ (log ε) = 233 (4.09), 335 nm (4.53)

C₁₄H₁₄FN₃O

Ber. C 64.86 H 5.40 N 16.22 Mol.-Masse 259.3

Gef. C 64.92 H 5.55 N 16.13 Mol.-Masse 259 (ms)

1-Cyan-1-(4-fluorphenyl)-2-morpholino-vinylen (18c)

Nachdem Verbindung **21c** mit Äther ausgefällt worden ist, wurde der Äther abdestilliert und die Mutterlauge mit 6 N HCl angesäuert. Die nun auskristallisierte Substanz wurde durch Umkristallisation gereinigt.

Die Ausbeute betrug 550 mg (23.7 % d.Th.).

Elfenbeinfarbene Nadeln; Schmp. 100 °C (Äthanol)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 7.87 bis 6.91 (m; =CH- und 4 H arom.), 3.66 (s; 8 H-Morpholin)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2960, 2995, 2850 (CH₂); 2180, (C≡N); 1595, 1490 (C=C)

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\max}$ (log ε) = 217 (4.08), 293 nm (4.35)

C₁₃H₁₃FN₂O

Ber. C 67.24 H 5.60 N 12.07 Mol.-Masse 232.3

Gef. C 67.43 H 5.80 N 12.14 Mol.-Masse 232 (ms)

1-(4-Biphenyl)-1-cyan-2-morpholinoformimidoyl-vinyl (21e)

Die Darstellung erfolgte aus 1.93 g (0.01 mol) 4-Biphenyl-acetonitril⁴⁷⁾ (2e) nach Methode D.

Die Ausbeute betrug 1.3 g (41 % d.Th.).

Gelbe Plättchen; Schmp. 200 °C (Äthanol)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 8.2 (s₁; -N=CH- und =CH-), 7.53 (m; 9 H arom.), 3.63 (m; 8 H-Morpholin)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$ = 2920, 2845 (CH₂); 2200 (C≡N); 1620, 1535, 1475 (C=N, C=C)

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 262 (4.20), 352 nm (4.64)

C₂₀H₁₉N₃O

Ber. C 75.71 H 5.99 N 13.25 Mol.-Masse 317.4

Gef. C 75.70 H 6.16 N 13.16 Mol.-Masse 317 (ms)

1-Cyan-2-morpholinoformimidoyl-1-(2-naphthyl)-vinyl (21f)

Die Umsetzung von 1.67 g (0.01 mol) 2-Naphthylacetonitril⁴⁸⁾ (2f) erfolgte nach Methode D.

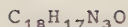
Die Ausbeute betrug 1.9 g (65.3 % d.Th.).

Hellgelbe Nadeln; Schmp. 214 °C (Äthanol/Isopropanol = 1 : 2)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 8.28 (s; -N=CH-), 8.2 (s; =CH-), 7.84 (m; 5 H arom.), 7.53 (m; 2 H arom.), 3.67 (m; 8 H-Morpholin)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$ = 2960, 2920, 2860 (CH₂); 2200 (C≡N); 1625, 1590, 1540 (C=N, C=C)

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 211 (4.60), 233 (4.57), 281 (4.16), 293 (4.24), 342 nm (4.58)



Ber. C 74.30 H 5.80 N 14.40 Mol.-Masse 291.4

Gef. C 74.18 H 5.89 N 14.36 Mol.-Masse 291 (ms)

1,4-Bis-[1-(1-cyan-2-piperidinoformimidoyl)-vinyl]-benzol (23)

1.56 g (0.01 mol) p-Phenylendiacetonitril⁵²⁾ (7) wurden in 20 ml wasserfreiem Piperidin (15) gelöst, mit 1.6 g (0.02 mol) s-Triazin (1) versetzt und nach Methode C umgesetzt.

Die Ausbeute betrug 1.6 g (40 % d.Th.).

Gelbe feine Nadeln; Zers.-P. 307 °C (Aceton)

¹H-NMR-Spektrum (CF₃COOD): δ(ppm) = 8.47 (s₁; 2 -N=CH-), 7.85 (s₁; 2 =CH-), 7.63 (s₁; 4 H arom.), 3.97 (s₄; 8 H-Piperidin), 1.93 (s₄; 12 H-Piperidin)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$ = 2935, 2850 (CH₂); 2195 (C≡N); 1620, 1560 bis 1520 (C=N, C=C)

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 255 (4.50), 315 (4.63), 380 nm (4.90)



Ber. C 72.00 H 7.00 N 21.00 Mol.-Masse 400.5

Gef. C 71.96 H 7.27 N 21.05 Mol.-Masse 400 (ms)

1,4-Bis-[1-(1-cyan-2-morpholino)-vinyl]-benzol (24)

Eine aus 1.56 g (0.01 mol) p-Phenylendiacetonitril⁵²⁾ (7), 20 ml wasserfreiem Morpholin (16) und 1.6 g (0.02 mol) s-Triazin (1) bestehende Lösung wurde nach Methode C behandelt.

Die Ausbeute betrug 1.55 g (44.3 % d.Th.).

Elfenbeinfarbene feine Nadeln; Schmp. 292 °C (Eisessig)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.35 (s; 2 =CH-), 7.25 (s₁; 4 H arom.), 3.67 (s; 16 H-Morpholin)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2955, 2910, 2845 (CH₂); 2175 (C≡N); 1590, 1500 (C=C)

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 233 (4.09), 341 nm (4.42)

C₂₀H₂₂N₄O₂

Ber. C 68.57 H 6.29 N 16.00 Mol.-Masse 350.4

Gef. C 68.36 H 6.32 N 15.88 Mol.-Masse 350 (ms)

1,4-Bis-[1-(1-cyan-2-morpholinoformimidoyl)-vinyl]-benzol (25)

Die Darstellung erfolgte aus 1.56 g (0.01 mol) p-Phenylendi-acetonitril⁵²⁾ (7), gelöst in 20 ml wasserfreiem Morpholin (16), und 1.6 g (0.02 mol) s-Triazin (1) nach Methode D.

Die Ausbeute betrug 1.28 g (31.8 % d.Th.).

Gelbe feinkristalline Würfel; Zers.-P. 303 °C (Aceton)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.17 (s; 2 -N=CH-), 8.14 (s; 2 =CH-), 7.45 (s; 4 H arom.), 3.70 (m; 12 H-Morpholin), 3.52 (m; 4 H-Morpholin)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2965, 2890, 2855 (CH₂); 2190 (C≡N); 1625, 1550 bis 1530 (C=N, C=C)

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 255 (4.55), 314 (4.67), 382 nm (4.94)

C₂₂H₂₄N₆O₂

Ber. C 65.35 H 5.94 N 20.79 Mol.-Masse 404.5

Gef. C 65.31 H 6.00 N 20.99 Mol.-Masse 404 (ms)

4-Cyan-3-(1-cyan-2-piperidino-vinyl)-1-phenyl-5-piperidino-formimidoyl-pyrazol (27)

Die Umsetzung von 2.23 g (0.01 mol) 5-Amino-4-cyan-1-phenyl-3-pyrazolacetonitril⁵³⁾ (11), gelöst in 20 ml wasserfreiem Piperidin (15), und 1.6 g (0.02 mol) s-Triazin (1) erfolgte nach Methode C.

Die Ausbeute betrug 2.9 g (70.2 % d.Th.).

Gelbe Nadeln; Schmp. 143 °C (Äthanol)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 8.2 (s; -N=CH-), 7.73 (m; meta-H von C₆H₅), 7.43 (m; =CH- und ortho-, para-H von C₆H₅), 3.57 (s₄; 8 H-Piperidin), 1.63 (s₄; 12 H-Piperidin)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2930, 2845 (CH₂); 2220 (C≡N); 1590, 1510, 1485 (C=N, C=C)

UV-Spektrum (Methanol): λ_{max}(log ε) = 233 (4.32), 303 nm (4.53)

C₂₄H₂₇N₇

Ber. C 69.73 H 6.54 N 23.73 Mol.-Masse 413.5

Gef. C 69.65 H 6.56 N 24.00 Mol.-Masse 413 (ms)

4-Cyan-3-(1-cyan-2-piperidinoformimidoyl-vinyl)-1-phenyl-5-piperidinoformimidoyl-pyrazol (30)

Der acetonunlösliche Teil des Rohprodukts von Verbindung 27 wurde durch Umkristallisation gereinigt.

Die Ausbeute betrug 250 mg (5.7 % d.Th.).

Gelbe Würfel; Schmp. 240 °C (DMSO)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 8.86 (s; -N=CH- an der Acetonitrilseitenkette), 8.39 (s; =CH-), 8.18 (s; -N=CH-), 7.91 (m; meta-H von C₆H₅), 7.43 (m; ortho-, para-H von C₆H₅), 3.58 (s₄; 8 H-Piperidin), 1.59 (s₄; 12 H-Piperidin)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 2930, 2845 (\text{CH}_2); 2200 (\text{C}\equiv\text{N}); 1600, 1550, 1530 (\text{C}=\text{N}, \text{C}=\text{C})$

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 249 (4.50), 340 (4.33), 383 \text{ nm} (4.14)$

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_8$

Ber. C 68.18 H 6.36 N 25.45 Mol.-Masse 440.6

Gef. C 68.21 H 6.42 N 25.39 Mol.-Masse 440 (ms)

4-Cyan-3-(1-cyan-2-morpholino-vinyl)-5-morpholinoformimidoyl-1-phenyl-pyrazol (28)

Die Darstellung erfolgte aus 2.23 g (0.01 mol) 5-Amino-4-cyan-1-phenyl-3-pyrazolacetonitril⁵³⁾ (11), gelöst in 20 ml wasserfreiem Morpholin (16), und 1.6 g (0.02 mol) s-Triazin (1) nach Methode C.

Die Ausbeute betrug 2.9 g (69.5 % d.Th.).

Gelbe Nadeln; Schmp. 168 °C (Äthanol)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta(\text{ppm}) = 8.29 (\text{s}; -\text{N}=\text{CH}-), 7.73 (\text{m}; \text{meta-H von } \text{C}_6\text{H}_5), 7.44 (\text{m}; =\text{CH}- \text{ und ortho-, para-H von } \text{C}_6\text{H}_5), 3.7 (\text{s}; 8 \text{ H-Morpholin}), 3.6 (\text{s}; 8 \text{ H-Morpholin})$

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 2955, 2900, 2850 (\text{CH}_2); 2200 (\text{C}\equiv\text{N}); 1595, 1485 (\text{C}=\text{N}, \text{C}=\text{C})$

UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 233 (4.30), 302 \text{ nm} (4.52)$

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2$

Ber. C 63.40 H 5.52 N 23.58 Mol.-Masse 417.5

Gef. C 63.28 H 5.58 N 23.63 Mol.-Masse 417 (ms)

4-Cyan-3-(1-cyan-2-morpholinoformimidoyl-vinyl)-5-morpholino-formimidoyl-1-phenyl-pyrazol (31)

Die Isolierung erfolgte durch fraktioniertes Umkristallisieren des Rohprodukts von Verbindung **28** aus Äthanol.

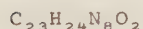
Die Ausbeute betrug 200 mg (4.5 % d.Th.).

Gelbe Nadeln; Schmp. 278 °C (DMSO)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 8.79 (s; -N=CH- an der Acetonitrilseitenkette), 8.41 (s; =CH-), 8.26 (s; -N=CH-), 7.91 (m; meta-H von C₆H₅), 7.44 (m; ortho-, para-H von C₆H₅), 4.35 (m; 12 H-Morpholin), 4.1 (m; 4 H-Morpholin)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$ = 2960, 2900, 2850 (CH₂); 2200 (C≡N); 1595, 1545, 1530 (C=N, C=C)

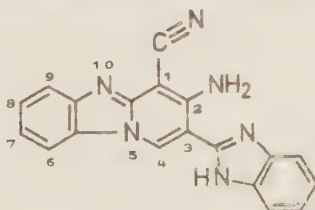
UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 251 (4.52), 340 (4.33), 384 nm (4.13)



Ber. C 62.16 H 5.41 N 25.22 Mol.-Masse 444.5

Gef. C 62.35 H 5.51 N 25.00 Mol.-Masse 444 (ms)

2-Amino-3-(2-benzimidazolyl)-1-cyan-pyrido[1,2-a]benzimidazol (33)



1.57 g (0.01 mol) 2-Benzimidazolylacetonitril⁵¹⁾ (**2i**) und 20 ml absol. Methanol wurden mit 0.8 g (0.01 mol) s-Triazin (**1**) versetzt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Während der Reaktions-

zeit setzten sich orangefarbene Kristalle ab, die anschließend aus der noch heißen Lösung abfiltriert wurden. Nach Waschen der Substanz mit 10proz. HCl wurde sie durch Umkristallisation gereinigt.

Die Ausbeute betrug 410 mg (12.7 % d.Th.).

Elfenbeinfarbene Nadeln; Schmp. $> 360^{\circ}\text{C}$ (Äthanol)

^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta(\text{ppm}) = 12.8$ ($\text{s}_{3,4}$; NH), 10.0 ($\text{s}_{3,4}$; NH_2), 8.72 (s; H an C-4), 8.58 (m; H-Benzimidazol an C-6 oder C-9), 8.0 bis 7.0 (m; 7 H-Benzimidazol)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3420, 3260$ (NH_2 , NH); 2215 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1620, 1575, 1515 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$)

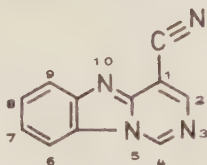
UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 223$ (4.40), 250 (4.37), 287 (4.40), 347 (4.45), 389 (4.19), 407 nm (4.19)

$\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_6$

Ber. C 70.37 H 3.70 N 25.92 Mol.-Masse 324.3

Gef. C 70.15 H 3.83 N 25.94 Mol.-Masse 324 (ms)

Aus der Mutterlauge wurden außerdem die Verbindungen **4i** und **6i** isoliert.

1-Cyan-pyrimido[3,4-a]benzimidazol (34)

1.57 g (0.01 mol) 2-Benzimidazolylacetonitril⁵¹⁾ (**2i**) wurden in 20 ml wasserfreiem Pyridin gelöst, 0.8 g (0.01 mol) s-Triazin (**1**) zu der Lösung hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Pyridins wurde durch fraktionierte Umkristallisation aus Dioxan Verbindung **34** isoliert und anschließend durch Umkristallisieren aus Äthanol gereinigt.

Die Ausbeute betrug 115 mg (6 % d.Th.).

Goldfarbene Nadeln; Schmp. 277 °C (Äthanol)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 10.16 (s; H an C-4), 8.78 (s; H an C-2), 8.47 (m; 1 H-Benzimidazol an C-6 oder C-9), 7.77 (m; 3 H-Benzimidazol)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$ = 3030 (Aromat); 2230 (C≡N); 1610, 1580, 1485 (C=N, C=C)

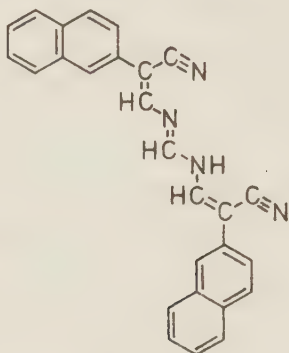
UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 254 (3.96), 270 (3.86), 323 nm (4.15)

C₁₁H₆N₄

Ber. C 68.04 H 3.09 N 28.86 Mol.-Masse 194.2

Gef. C 67.89 H 3.21 N 28.66 Mol.-Masse 194 (ms)

Das Hauptprodukt der Reaktion bildet Verbindung **4i**.

Bis-[1-cyan-1-(2-naphthyl)-vinylen]-formamidin (35)

Die Darstellung erfolgte aus 1.67 g (0.01 mol) 2-Naphthylacetonitril⁽⁴⁸⁾ (2f) nach Methode A. Während der Reaktionszeit fiel eine rote Substanz aus, die anschließend aus der heißen Lösung abfiltriert wurde. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation gereinigt.

Die Ausbeute betrug 230 mg (3.5 % d.Th.).

Gelbe Nadeln; Schmp. 211 °C (Aceton/Wasser = 1 : 1)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 11.08 (m₃; NH), 8.35 (s₁; -N=CH- und 2 =CH-), 7.85 (m; 10 H arom.), 7.48 (m; 4 H arom.).

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3225 (NH); 3050 (Aromat); 2205 (C≡N); 1620 bis 1600, 1570, 1490 (C=N, C=C)

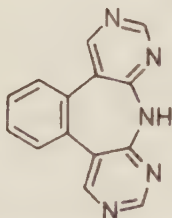
UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\max}$ (log ε) = 213 (4.76), 229 (4.75), 291 (4.22), 302 (4.21), 389 nm (4.62)

C₂₇H₁₈N₄

Ber. C 81.42 H 4.53 N 14.05 Mol.-Masse 398.5

Gef. C 81.45 H 4.69 N 13.93 Mol.-Masse 398 (ms)

Als Hauptprodukt ließ sich Verbindung 6f isolieren.

3H-3-Bis-pyrimido[5,6-a][4,5-d]benzazepin (40)

0.92 g (0.04 mol) Natrium wurden in 30 ml absol. Methanol gelöst und nach Zusatz von 1.56 g (0.01 mol) o-Phenylendiacetonitril⁵⁵⁾ (32) und 1.6 g (0.02 mol) s-Triazin (1) nach Methode A umgesetzt. Während der Reaktionszeit setzte sich eine lilafarbene Verbindung ab, die anschließend abfiltriert und durch Umkristallisation gereinigt wurde.

Die Ausbeute betrug 320 mg (13 % d.Th.).

Farblose feine Nadeln; Schmp. > 360 °C (Pyridin)

¹H-NMR-Spektrum (CF₃COOD): δ(ppm) = 9.05 (s, 4 H-Pyrimidin), 7.65 (m; 4 H arom.)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$ = 3135 (NH); 3035 (Aromat); 1585, 1550, 1490 (C=N, C=C)

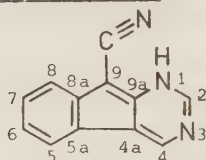
C₁₄H₉N₅

Ber. C 67.99 H 3.64 N 28.37 Mol.-Masse 247.3

Gef. C 67.78 H 3.75 N 28.51 Mol.-Masse 247 (ms)

Das Hauptprodukt der Reaktion bildet Verbindung 44.

55. C.W. MOORE und J.F. THORPE,
J.Chem.Soc. **93**, 175 (1908)

1H-9-Cyaninden[2,1-d]pyrimidin (44)

Nach dem Ansäuern der Mutterlauge von Verbindung **40** fiel eine orangerote kristalline Substanz aus, die abfiltriert und durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Eisessig orangegelbe Nadeln ergab.

Die Ausbeute betrug 1.2 g (62.2 % d.Th.).

Orangegelbe Nadeln; Zers.-P. 313 °C (Tröpfchenbildung bei 286 bis 288 °C) (Eisessig)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 9.08 (s₁; H an C-2), 8.73 (s₁; H an C-4), 8.32 (m; H an C-5), 7.57 (m; 3 H arom.)

¹³C-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 153.02 (q; C-9a), 142.32 (t; C-2), 139.84 (q; C-4a), 131.13 (t; C-4), 127.63 (t; C-5), 123.48 (q; C-5a oder C-8a), tertiäre aromatische C-Atome bei: 122.01, 121.19 und 117.82; 118.01 (q; C-5a oder C-8a), 115.72 (q; C≡N), 77.44 (q; C-5)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$ = 3060 (Aromat); 2190 (C≡N); 1650, 1600, 1520 (C=N, C=C)

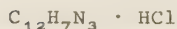
UV-Spektrum (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$ = 219 (4.42), 240 (4.58), 281 (4.56), 340 nm (3.82)



Ber. C 74.61 H 3.63 N 21.76 Mol.-Masse 193.2

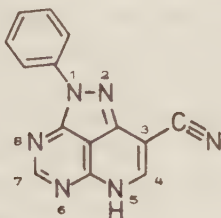
Gef. C 74.50 H 3.76 N 21.83 Mol.-Masse 193 (ms)

HCl-Salz: Gelbe Nadeln; Zers.-P. 319 °C



Ber. C 62.88 H 3.49 N 18.34 Mol.-Masse 229.7

Gef. C 62.63 H 3.67 N 18.44 Mol.-Masse 193 (ms) Base

5H-3-Cyan-1-phenyl-pyrazolo[4,5-e]pyrido[2,3-d]pyrimidin (46)

Die Darstellung erfolgte aus 2.23 g (0.01 mol) 5-Amino-4-cyan-1-phenyl-3-pyrazolacetonitril⁵³⁾ (11), 0.92 g (0.04 mol) Natrium, gelöst in 30 ml absol. Methanol, und 1.6 g (0.02 mol) s-Triazin (1) nach Methode A.

Die Ausbeute betrug 550 mg (21 % d.Th.).

Elfenbeinfarbene stabförmige Kristalle; Schmp. > 360 °C (Eisessig)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 8.58 (s; H an C-7), 8.38 bis 8.17 (m; meta-H von C₆H₅ und H an C-4), 7.57 (m; ortho-, para-H von C₆H₅)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$ = 3040 (Aromat); 2220 (C≡N); 1695, 1620, 1585, 1500 (C=N, C=C)

C₁₄H₈N₆

Ber. C 64.60 H 3.08 N 32.30 Mol.-Masse 260.3

Gef. C 64.51 H 3.29 N 32.37 Mol.-Masse 260 (ms)

Aus der Mutterlauge wurden außerdem die Verbindungen 12 und 14 isoliert.

Folgende in der Literatur noch nicht beschriebene Verbindungen wurden dargestellt:

- 2-Amino-1-cyan-1-(1-cyclopentenyl)-vinylen (4g)
- 2-Amino-1-cyan-1-(1-cyclohexenyl)-vinylen (4h)
- 2-Amino-1-(2-benzimidazolyl)-1-cyan-vinylen (4i)
- 4-Amino-5-(3-indolyl)-pyrimidin (6b)
- 4-Amino-5-(1-cyclopentenyl)-pyrimidin (6g)
- 4-Amino-5-(2-benzimidazolyl)-pyrimidin (6i)
- 4,4'-Diamino-5,5'-bis-(p-phenylen)-pyrimidin (10)
- 2-Amino-1-(5-amino-4-cyan-1-phenyl-pyrazolyl)-1-cyan-vinylen (12)
- 4-Amino-3-(4-amino-5-pyrimidyl)-1-phenyl-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin (14)
- 1-(4-Biphenyl)-1-cyan-2-piperidino-vinylen (17e)
- 1-Cyan-1-(2-naphthyl)-2-piperidino-vinylen (17f)
- 1-(2-Benzimidazolyl)-1-cyan-2-piperidino-vinylen (17i)
- 1-Cyan-2-morpholino-1-(2-thienyl)-vinylen (18a)
- 1-Cyan-1-(4-fluorphenyl)-2-morpholino-vinylen (18c)
- 1-(4-Biphenyl)-1-cyan-2-morpholino-vinylen (18e)
- 1-Cyan-2-morpholino-1-(2-naphthyl)-vinylen (18f)
- 1-(2-Benzimidazolyl)-1-cyan-2-morpholino-vinylen (18i)
- 1-Benzoyl-1-cyan-2-morpholino-vinylen (18j)
- 1-Cyan-2-piperidinoformimidoyl-1-(2-thienyl)-vinylen (20a)
- 1-Cyan-1-(4-fluorphenyl)-2-piperidinoformimidoyl-vinylen (20c)
- 1-(Biphenyl)-1-cyan-2-piperidinoformimidoyl-vinylen (20e)
- 1-Cyan-1-(2-naphthyl)-2-piperidinoformimidoyl-vinylen (20f)
- 1-Benzoyl-1-cyan-2-piperidinoformimidoyl-vinylen (20j)
- 1-Cyan-2-morpholinoformimidoyl-1-(2-thienyl)-vinylen (21a)
- 1-Cyan-1-(4-fluorphenyl)-2-morpholinoformimidoyl-vinylen (21c)
- 1-(4-Biphenyl)-1-cyan-2-morpholinoformimidoyl-vinylen (21e)
- 1-Cyan-2-morpholinoformimidoyl-1-(2-naphthyl)-vinylen (21f)
- 1,4-Bis-[1-(1-cyan-2-piperidinoformimidoyl)-vinylen]-benzol (23)
- 1,4-Bis-[1-(1-cyan-2-morpholino)-vinylen]-benzol (24)
- 1,4-Bis-[1-(1-cyan-2-morpholinoformimidoyl)-vinylen]-benzol (25)

- 4-Cyan-3-(1-cyan-2-piperidino-vinyl)-1-phenyl-5-piperidino-formimidoyl-pyrazol (27)
- 4-Cyan-3-(1-cyan-2-morpholino-vinyl)-5-morpholinoformimidoyl-1-phenyl-pyrazol (28)
- 4-Cyan-3-(1-cyan-2-piperidinoformimidoyl-vinyl)-1-phenyl-5-piperidinoformimidoyl-pyrazol (30)
- 4-Cyan-3-(1-cyan-2-morpholinoformimidoyl-vinyl)-5-morpholinoformimidoyl-1-phenyl-pyrazol (31)
- 2-Amino-3-(2-benzimidazolyl)-1-cyan-pyrido[1,2-a]benzimidazol (33)
- 1-Cyan-pyrimido[3,4-a]benzimidazol (34)
- Bis-[1-cyan-1-(2-naphthyl)-vinyl]-formamidin (35)
- 3H-3-Bis-pyrimido[5,6-a][4,5-d]benzazepin (40)
- 5H-3-Cyan-1-phenyl-pyrazolo[4,5-e]pyrido[2,3-d]pyrimidin (46)

Die folgenden in der Literatur bereits beschriebenen Verbindungen wurden in der vorliegenden Arbeit auf einem anderen Wege dargestellt:

- 4-Amino-5-(2-thienyl)-pyrimidin (6a)
- 4-Amino-5-(p-fluorphenyl)-pyrimidin (6c)
- 4-Amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-pyrimidin (6d)
- 4-Amino-5-(4-biphenyl)-pyrimidin (6e)
- 4-Amino-5-(2-naphthyl)-pyrimidin (6f)
- 4-Amino-5-(1-cyclohexenyl)-pyrimidin (6h)
- 1H-9-cyanindeno[2,1-d]pyrimidin (44)

LEBENS LAUF

Am 19. Februar 1949 wurde ich, Dagmar Wiedemann geb. Tietze, als Tochter des Bankkaufmanns Heinz Tietze und seiner Ehefrau Erika geb. Alex, in Berlin geboren. Nach Besuch der 23. Grundschule in Berlin-Britz von 1955 bis 1961 wurde ich auf die Marie-Curie-Oberschule (Gymnasium) umgeschult. Im April 1965 wechselte ich auf die Malwida-von-Meysenbug-Oberschule, die 1967 in Werner-von-Siemens-Oberschule umbenannt worden ist. Dort bestand ich am 4. März 1968 das Abitur.

Nach zwei Jahren Praktikantenzeit legte ich am 9. März 1970 die pharmazeutische Vorprüfung ab. Im Sommersemester 1970 begann ich mit dem Studium der Pharmazie an der Freien Universität Berlin, an der ich im September 1973 das pharmazeutische Staatsexamen bestand. Anschließend erhielt ich die Approbation als Apotheker. Ich begann dann sofort unter Leitung von Herrn Prof. Dr. A. Kreutzberger mit der Arbeit an dieser Dissertation. Seit 1. April 1974 bin ich als Teilzeitassistent tätig.

Am 8.8.1975 heiratete ich den Apotheker Dr. Horst Wiedemann.

difo-druck · 8600 bamberg
untere königstraße 30